

DIE WIRKUNG VON ALLOPURINOL
IN HERKÖMMLICHER- UND RETARDFORM
AUF VERSCHIEDENE PARAMETER
DES PURIN- UND PYRIMIDINSTOFFWECHSELS

Diemut FUCHS

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 • 8000 München 5 • Telefon 268177

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. N. ZÖLLNER

DIE WIRKUNG VON ALLOPURINOL
IN HERKÖMMLICHER- UND RETARDFORM
AUF VERSCHIEDENE PARAMETER
DES PURIN- UND PYRIMIDINSTOFFWECHSELS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Diemut FUCHS
aus München

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. W. GRÖBNER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979



Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Theoretischer Teil	2
1. Purinstoffwechsel	2
2. Pyrimidinstoffwechsel	3
3. Einfluß von Allopurinol auf Purin- und Pyrimidinsynthese	5
III. Experimenteller Teil	7
1. Versuchsablauf	7
2. Diät	9
3. Besonderheiten	10
4. Chemisch-analytische Methoden	10
a) Behandlung der Serum- und Urinproben	10
b) Harnsäurebestimmung	12
c) Orotsäurebestimmung	13
d) Kreatininbestimmung	14
e) Oxipurinolbestimmung	15
5. Statistische Methodik	16
6. Ergebnisse	17
7. Tabellen und Abbildungen	
IV. Diskussion	41
V. Zusammenfassung	61
VI. Literaturverzeichnis	62



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0095

I. Einleitung und Problemstellung

In letzter Zeit sind einige neue harnsäuresenkende Präparate mit der Wirksubstanz Allopurinol auf dem Arzneimittelmart erschienen. Diese Medikamente unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer Dosierung, vor allem aber in ihrer galenischen Zubereitung vom ursprünglichen Allopurinol, dem Zyloric (2). Die normale Standarddosierung zur effektiven Senkung eines erhöhten Harnsäurespiegels beträgt meistens 300 - 400 mg pro die. Die biologische Halbwertszeit von Allopurinol ist mit etwa zwei Stunden sehr kurz, da ein Teil sehr schnell zu Oxipurinol metabolisiert und der restliche Teil über die Nieren ausgeschieden wird (6). Deshalb muß die Erhaltungsdosis bei einer Kreatininclearance von mehr als 50 ml pro Minute alle 8 Stunden verabreicht werden. Das heißt in der Praxis, daß der Patient im Normalfall eine Tablette á 100 mg 3 x pro Tag einzunehmen hat. Nun wurde versucht, diesen unbequemen achtstündlichen Einnahmemodus auf eine einmalige Tablettengabe pro Tag zu reduzieren. Einen kontinuierlichen Blutwirkspiegel, trotz einzelner Zufuhr der Gesamttagesmenge, glaubte man durch eine geeignete galenische Präparation mit stark verzögerter intestinaler Resorptionsgeschwindigkeit erzielen zu können.

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Vergleich zwischen der Wirkung von Allopurinol in herkömmlicher Zubereitung und der erwähnten neuen Langzeitpräparation gezogen werden. Als relevante Parameter zur Feststellung von Resorption und Wirkung wurden die Serum- und Urin-Harnsäure, das Serum Oxipurinol und die Orotsäureausscheidung im Urin gewählt.

Die Studie erfolgte, wie unter Methodik beschrieben, in zwei

zeitlich getrennten Abschnitten, in denen die teilnehmenden Versuchspersonen jeweils ihre eigene Kontrolle darstellten.

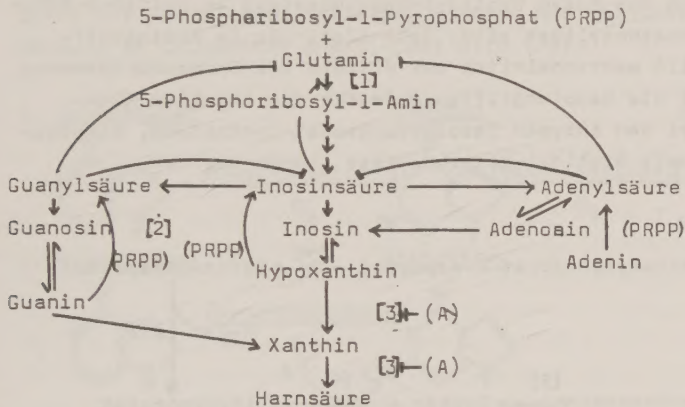
II. Theoretischer Teil

Sowohl Purin- als auch Pyrimidinbasen sind Bausteine der Desoxyribonucleinsäure und Ribonucleinsäure, d.h. wichtiger Grundbestandteil jeder lebenden Zelle. Zwischen Purin- und Pyrimidinsynthese müssen notwendigerweise enge Beziehungen bestehen, da beide Nukleotide in etwa äquimolaren Mengen in die Nukleinsäuresynthese eingehen (9). Ein Verbindungsglied stellt evtl. das 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat dar, dessen erhöhte zelluläre Konzentration zu einer Steigerung der Harnsäureproduktion führen kann (23). Außerdem wird durch Phosphorylierung der Orotsäure die gesamte Purinsynthese de novo gehemmt (12/17), indem 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat vermindert wird.

1. Purinstoffwechsel

Die Ausgangssubstanz der Purinsynthese ist 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat, das durch das Enzym Glutamin-phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Amidotransferase mit der Aminosäure Glutamin zu 5-Phosphoribosyl-1-Amin katalysiert wird. Dies ist der erste Geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Purinsynthese de novo. Über weitere Zwischenstufen entsteht die nächste Schlüsselsubstanz Inosinsäure. Von ihr aus führt der Weg einerseits direkt zu den Nukleotiden Adenyl- und Guanylsäure, andererseits aber zu der für die Pathogenese der Hyperurikämi und Gicht so wichtigen Harnsäure. Inosinsäure aber hat auch

insofern eine Schlüsselstellung inne, als es ebenso wie seine Metaboliten Adenyl- und Guanylsäure hemmend auf den ersten Schritt der Purinsynthese durch Inhibierung des Enzyms Glutamin-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Amidotransferase zurückwirkt (22). So wird normalerweise wahrscheinlich die Neusynthese von Nucleotiden durch eine ausreichende Menge dieser Substanzen von selbst gebremst.



- [1] Glutamin-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat-Amidotransferase
- [2] HG-PRTase
- [3] Xanthin-Oxidase
- ⊥ Hemmwirkung durch Allopurinol (A)

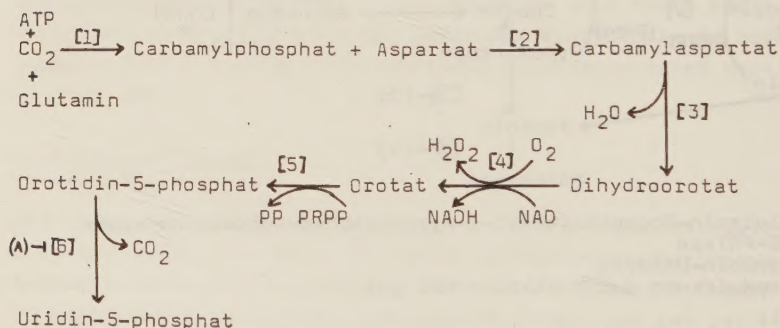
Abb.1:

Schematische Darstellung des Purinstoffwechsels und seiner Regulation (modifiziert nach Seegmiller und Mitarbeitern 1967)(19).

2. Pyrimidinstoffwechsel

Der erste Schritt der Pyrimidinsynthese ist die Entstehung von Carbamylphosphat aus ATP, CO₂ und Glutamin mit Hilfe

des Enzyms Carbamylphosphat-Synthetase. Über mehrere Zwischenstufen entsteht das eigentliche Endprodukt der Pyrimidinsynthese, die Orotsäure. Der letzte Oxidationsschritt von der Dihydroorotsäure zur Orotsäure wird von den Enzymen Dihydroorotase und Dihydroorotsäure-Dehydrogenase katalysiert. Die Orotsäure ist aber gleichzeitig auch der Ausgangspunkt für die Bildung der Pyrimidinnukleotide, indem es durch die Orotatphosphoribosyl-transferase erst zu Orotidin-5-Monophosphat und weiter durch das Enzym Orotidyl-Decarboxylase zu Uridin-5-Monophosphat decarboxyliert wird. Auch hier, wie im Purinstoffwechsel, gilt wahrscheinlich das Prinzip der Endprodukthemmung (24), wobei die Hauptangriffspunkte für die negative Rückkopplung bei den Enzymen Carbamylphosphat-Synthetase, Dihydroorotase, sowie Orotidyl-Decarboxylase liegen dürften.



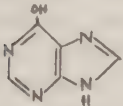
- [1] Carbamylphosphat-Synthetase
- [2] Aspartat-Transcarbamylase
- [3] Dihydroorotase
- [4] Dihydroorotsäure-Dehydrogenase
- [5] Orotatphosphoribosyl-Transferase
- [6] Orotidyl-Decarboxylase
- Hemmung durch Allopurinol (A)

Abb. 2:
Schematische Darstellung des Pyrimidinstoffwechsels und seiner Regulation (nach Kelley 1972) (13).

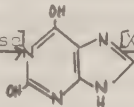
3. Einfluß von Allopurinol auf Purin- und Pyrimidinsynthese

Die Dauerbehandlung der Gicht erfolgt heute in vielen Fällen vorzugsweise mit Allopurinol, das durch direkten Angriff an der Purinsynthese die Harnsäurebildung hemmt. Das Allopurinol (1-H-Pyrazolo-[3,4d] - Pyrimidin-4-ol) ist chemisch dem Hypoxanthin sehr ähnlich und hemmt auf dem Wege der Substratverdrängung die Oxidation von Hypoxanthin über Xanthin zu Harnsäure durch das Enzym Xanthinoxidase, welches nun seinerseits durch Bindung an Oxipurinol inaktiviert wird (15).

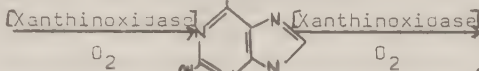
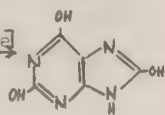
1. Hypoxanthin



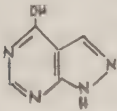
Xanthin



Harnsäure



2. Allopurinol



Oxipurinol

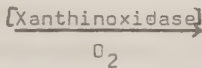
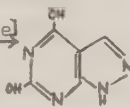


Abb.3:

Darstellung des Stoffwechselwegs von Hypoxanthin bzw. Allopurinol anhand von Strukturformeln.

Die Harnsäurebildung aus Nahrungspurinen wird durch Allopurinol wahrscheinlich vollständig verhindert (25). Auf diese Weise setzt die Therapie bereits vor der Niere und nicht wie bei den Uricosurica an der Niere ein und ist so vor allem auch bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion wirksam. Andererseits sind die durch Xanthinoxidasehemmung vermehrt anfallenden Vorstufen Hypoxanthin und Xanthin wesentlich besser löslich. Auch erreicht eine Allopurinol bedingte Xanthinurie kaum jemals Ausmaße, die therapeutischer Berücksichtigung bedürften.

Allopurinol selbst hat eine relativ kurze biologische Halbwertszeit von zwei Stunden. Dafür besitzt aber auch der Metabolit Oxipurinol, Auch Alloxanthin genannt, mit einer biologischen Halbwertszeit von 18 - 30 Stunden beim Menschen (3) eine Wirksamkeit als Xanthinoxidasehemmer, die allerdings etwas geringer ist als beim Allopurinol selbst (4/5).

Allopurinol besitzt aber nicht nur einen direkten Einfluß auf den Purinstoffwechsel, sondern greift auch in die Pyrimidinsynthesewege ein. Dieses Phänomen manifestiert sich durch den Anstieg der renalen Ausscheidung von Orotsäure und Orotidin während einer Allopurinolbehandlung, wie erstmals 1970 von Fox und Mitarbeitern beschrieben (7). Als Ursache dieser erhöhten Orotsäureausscheidung wurde eine Hemmung des Enzyms Orotidyl-Decarboxylase, das für die Umwandlung von Orotidin-5-Phosphat zu Uridin-5-Phosphat verantwortlich ist, festgestellt (11). Diese Hemmung eines Enzyms des Pyrimidinstoffwechsels, bewirkt wahrscheinlich außer durch Allopurinol noch durch zwei verschiedene Oxipurinolribonukleotide, besteht allerdings nur zu Beginn einer Therapie. Nach einer etwa zweiwöchigen kontinuierlichen Allopurinolgabe erfolgt ein kompensatorischer Aktivitätsanstieg, der nunmehr stabilisierten Enzyme Orotatphosphoribosyl-Transferase und Orotidyl-Decarboxylase mit einer gleichzeitigen Normalisierung der renalen Orotsäureausscheidung (1/8/10). Orotsäure selbst aber ist wiederum eine Hemmsubstanz der Harnsäuresynthese, indem es die Ausgangssubstanz der endogenen Purinsynthese de novo, das 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat, zur eigenen Phosphorylierung wegfängt.

III. Experimenteller Teil

1. Versuchsablauf

Der Versuch war in zwei 12-tägige Perioden aufgeteilt, während denen die Tabletteneinnahme erfolgte und zwischen denen eine Pause von 11 Tagen lag. Die Probandengruppe bestand aus jeweils denselben 5 gesunden, männlichen Personen im Alter von 23 - 31 Jahren. Jedesmal vor Beginn und am Ende einer der Phasen 1 und 2, d.h. insgesamt 4 x wurden Blutroutineuntersuchungen an allen 5 Teilnehmern durchgeführt, um eventuelle Normabweichungen oder Änderungen, vor allem auch der Leberwerte, festzustellen. Alle Meßwerte lagen jedoch innerhalb der üblichen Schwankungsbreite.

Während der beiden Perioden bekamen alle Versuchspersonen eine später näher beschriebene Formeldiät, die individuell für den Kalorienbedarf des Einzelnen, bezogen auf die Körperoberfläche und den arbeitsbedingt zu erwartenden Energieverbrauch berechnet wurde. An Medikamenten erhielten die 5 Probanden, außer einem Multivitaminpräparat, eine Dosis von 300 mg Allopurinol pro Tag in einer einzelnen Gabe am Morgen. Dabei nahmen 3 Personen während der 1. Periode Zyloric 300 und Allopurinol retard 300 während der 2. Periode ein. Bei den beiden anderen war die Reihenfolge umgekehrt, so daß diese zuerst Allopurinol retard 300 und erst in der 2. Periode Zyloric 300 bekamen. Diese Umstellung war allen am Versuchsgeschehen Beteiligten, einschließlich des Versuchsleiters, unbekannt und wurde erst nach abgeschlossener Bestimmung aller in Frage kommenden Serum- und Urinwerte mitgeteilt.

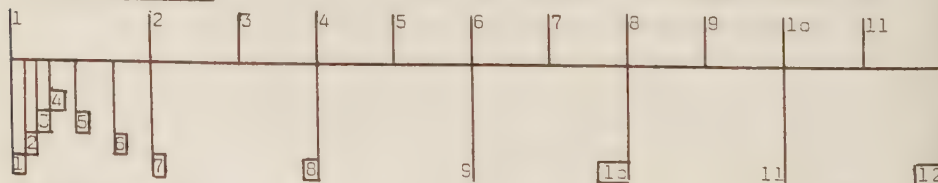
Der zeitliche Verlaufsplan war in beiden Perioden gleich. Am Beginn stand jedesmal eine Nüchternblutentnahme am Morgen des ersten Versuchstages unmittelbar vor Einnahme der ersten Allopurinoldosis, um die Ausgangswerte der gefragten Parameter festzustellen. Die nächsten Blutproben wurden dann 5, 8, 12, 24 und 48 Stunden nach dieser ersten Tabletteneinnahme entnommen, d.h. die 2. Allopurinoltablette wurde erst am Morgen des 3. Tages nach Abnahme des 48-Stundenwertes verabreicht. Von da an wurde die morgendliche Tabletteneinnahme täglich fortgesetzt. Die Blutentnahmen erfolgten weiter alle zwei Tage, also jeweils am Morgen des 5., 7., 9., 11. und 13. Versuchstages, immer etwa zur gleichen Zeit, nüchtern und vor der nächsten Allopurinolgabe. Am Morgen des ersten Tages begann außerdem die kontinuierliche Sammlung des 24-Stundenurins für die gesamte Dauer der nächsten 12 Tage.

Während der 10 Tage dauernden Einnahmepause zwischen den beiden Versuchsperioden bestanden keine Diätvorschriften. Die Versuchspersonen aßen während dieser Zeit Normalkost und tranken Alkohol. Je eine Blutprobe zu Beginn und Abschluß dieser Zeit diente der Kontrolle der Blutwerte, wie Harnstoff-N, Kreatinin und vor allem Bilirubin, GOT und GPT.

Tag-Nr. = Nr. der Urinprobe :



Tablette - Nr. :



Blutprobe - Nr. :

[X] = Nur aus diesen Blutproben wurde Serum-Oxipurinol bestimmt.

Abb. 4:

Graphische Darstellung der zeitlichen Abfolge von Tabletteneinnahme, Urinsammlung und Blutentnahme innerhalb des Versuchsablaufes.

2. Diät

Während der beiden Versuchsperioden wurde eine purinfreie Formel-
diät verabreicht, die aus 55% Kohlenhydraten, 30% Fett und 15%
Eiweiß zusammengesetzt ist (siehe Tab.1). Dabei wird Malto-
dextrin für die Deckung des Kohlenhydratbedarfs, Livio-Öl als
Fettlieferant und Magermilchsprühpulver als Proteinanteil
verwandt. Die jeweils benötigte Menge an den verschiedenen
Zutaten wurde auf einer Analysenwaage genau abgewogen und mit
etwa 500 ml Wasser zu einem homogenen Brei verrührt. Da das
Gewicht der Probanden während des Versuchsablaufs konstant blei-
ben sollte, mußte besonders darauf geachtet werden, daß jede
Versuchsperson genau die Breimenge erhielt, die zur Deckung
ihres Kalorienbedarfs errechnet worden war. Dieser Kalorien-
bedarf wurde ermittelt mit Hilfe der Körperoberfläche, die sich
bei Kenntnis von Größe und Gewicht aus dem Nomogramm von D. und
E.F. Du Bois in den wissenschaftlichen Tabellen Documenta Geigy
(2) ablesen läßt. Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht
läßt sich daraus der Tagesgrundumsatz in kcal pro 24 Stunden
ermitteln. Da unsere Versuchspersonen alle Studenten waren,
wurde als Multiplikator der Faktor 1,7 verwandt, der einer
leichten Bürotätigkeit entspricht (26). Durch diese Umrechnung
erhielten wir den Tagesarbeitumsatz, der dem endgültigen Tages-
kalorienbedarf entspricht. Zusätzlich wurde eine je nach Kalorien-
anzahl verschiedene Menge Kochsalz zugesetzt und der Vitamin-
bedarf durch täglich 2 Kapseln Multibionta pro Person gedeckt.

Was die Mahlzeiten betraf, so waren die Probanden gehalten, die
ihnen zugeteilte Breimenge in 4 Portionen über den Tag verteilt
zu sich zu nehmen und dazu insgesamt wenigstens 1 bis 2 Liter
Flüssigkeit zu trinken. An Getränken waren Mineralwasser, Tee
und Kaffee erlaubt, wobei allerdings nur Süßstoff und kein
Zucker zugesetzt werden durfte. Besonders streng verboten war

jede Form von Alkohol. Um Gewichtsänderungen von vorneherein zu vermeiden, kontrollierten die Versuchspersonen ihr Gewicht täglich.

3. Besonderheiten

Die Versuchspersonen 1 und 5 litten während beider Versuchsperioden zeitweise unter leichten Erkältungs- bzw. Grippeerscheinungen mit subfebrilen Temperaturen und schieden dementsprechend niedrigere Urinmengen aus. Beide Versuchspersonen nahmen jedoch keine Medikamente ein.

Versuchsperson 2 erlitt zu Beginn der 1. Periode einen Gewichtsverlust von etwa 1 Kilogramm. Nachdem die errechnete Bedarfskalorienmenge jedoch um 100 kcal pro die erhöht wurde, blieb das Gewicht in der Folge stabil.

Bei Versuchsperson 3 entwickelten sich während der 2. Periode Lymphknotenschwellungen, die einige Tage nach Beendigung des Versuchsablaufes von einem Bilirubinanstieg gefolgt wurden und möglicherweise als Ausdruck eines Morbus Meulengracht zu interpretieren sind.

4. Chemisch-analytische Methoden

a) Behandlung der Serum- und Urinproben:

Die Blutentnahme erfolgte an allen 5 Versuchspersonen exakt nach dem bereits beschriebenen Zeitplan. Die Proben wurden gewonnen durch Punktion einer Vene, wobei das Blut aber zur

Schonung von Enzymen und um eine Hämolyse zu vermeiden nicht mit der Spritze aspiriert wurde, sondern jeweils etwa 20 ml in normale Kunststoffreagenzröhrchen abtropften, die bereits mit 4 Tropfen Heparin versehen waren. Diese frischen Blutproben wurden sofort 20 Minuten lang bei 20 000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, wonach das Serum mit Pasteurpipetten abgesaugt werden konnte. Bis zur Weiterverarbeitung wurde das so mit jeder Blutentnahme gewonnene Serum in je 2 Portionen aufgeteilt und tiefgefroren, um für später etwa notwendige Nachbestimmungen immer eine unberührte Serumprobe in Reserve zu haben.

Der gesamte 24-Stunden-Urin wurde von den Probanden nach genauer Anweisung in Plastikflaschen gesammelt, die je einen Liter Inhalt faßten und außerdem 5 ml Toluol enthielten, um eine bakterielle Zersetzung zu verhindern. Die jeweilige Tagesausscheidungsmenge wurde gemessen und eine Portion von 50 ml eingefroren.

Die Verarbeitung der gesammelten Einzelproben und die chemische Bestimmung der einzelnen Serum- und Urin-Parameter begann erst nach Beendigung des gesamten Versuchsablaufs mit dem letzten Tag der 2. Einnahmeperiode. Zu Beginn einer Bestimmung wurden alle benötigten Serum- oder Urinproben bei 37°C in einem Wasserschüttelbad langsam aufgetaut und erwärmt, was vor allem für die Urinproben wichtig war, um eine quantitative Auflösung auch der schwerer löslichen Harnsäure und Orotsäure zu garantieren. Die Urinproben wurden außerdem nach dem ersten Auftauen einer einmaligen Filtration unterzogen, um Verunreinigungen wie Epithelien und andere störende Sedimentbestandteile zu entfernen. Der Versuchsansatz für einen Parameter umfaßte grundsätzlich immer alle Urin- oder Serumproben einer Versuchsperson über beide

Einnahmeperioden hinweg, um evtl. auftretende methodische Abweichungen zwischen den einzelnen Bestimmungsreihen nicht zum Tragen kommen zu lassen. Zusätzlich wurde bei jeder Bestimmungsreihe eine Eich- oder Standardkurve zur Kontrolle mitgeführt (siehe Abb.11+24).

b) Harnsäurebestimmung:

Um die Wirksamkeit einer Gichtmedikation zu überprüfen ist die Harnsäure der wichtigste Kontrollwert. Ihre Bestimmung erfolgte sowohl im Serum als auch im Urin nach der enzymatischen Methode. Dabei wird die Serumprobe mit einem Glycinpuffer vom pH = 9,3 im Verhältnis 1:25, die Urinprobe 1:125 verdünnt. Zur Berechnung eines einzelnen Harnsäurewertes wird ein Ansatz von 4 verschiedenen Reagenzgläsern benötigt, der folgendermaßen aussieht:

- | | |
|---|-------------------|
| 1.) 2 ml Probenverdünnung + 1 ml Glycinpuffer |] ΔE_{MS} |
| 2.) 2 ml Probenverdünnung + 1 ml Uricaselösung (Leerwert) | |
| 3.) 2 ml Glycinpuffer + 1 ml Uricaselösung |] ΔE_F |
| 4.) 3 ml Glycinpuffer (Leerwert) | |

Die Uricasegebrauchslösung erhält man, indem man den Inhalt einer Uricaseampulle zuerst mit 0,25 ml Glycinpuffer auflöst und dann mit dem gleichen Puffer auf 25 ml verdünnt, so daß ein Verhältnis von 1:100 entsteht. Der vollständige und gut durchmischte Probenansatz bleibt bei Zimmertemperatur stehen. Nach 20 Minuten Inkubationszeit erfolgt die photometrische Messung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 293 \text{ nm}$. Dabei wird zuerst der mit Uricasegebrauchslösung versetzte Glycinpuffer (3) gegen den reinen Glycinpuffer als 0-Wert (4) abgelesen,

wodurch man die Eigenextinktion der Uricase ΔE_F erhält, deren Sollwert $\Delta E_F = 0,01 - 0,015$ betragen sollte. Diese Uricase-Eigenextinktion wird hinzugezählt zu dem Extinktionswert der Harnsäure ΔE_{HS} , den man durch die Messung der mit Glycinpuffer versetzten Probenverdünnung (1) gegen die mit Uricase behandelte Probe (2) als Nullwert erhält. Mit der Formel $(\Delta E_F + \Delta E_{HS}) \times 50$ errechnet sich der Harnsäuregehalt der Probe in mg/100 ml.

c) Oxalsäurebestimmung:

Die Bestimmung der Oxalsäure im Urin erfolgte durch colorimetrische Messung nach der Methode von Rogers und Porter (22). Um die schwerlöslichen Oxalsäurekristalle, die beim Einfrieren ausgefallen waren, wieder in Lösung zu bringen, wurden die Urinproben erst vorsichtig erwärmt und geschüttelt. Danach wurde der Urin weiterbehandelt wie folgt:

0,5 ml unverdünnter Urin wurde mit 2,5 ml Kalium-Citrat-Puffer versetzt. Nach Zugabe von 0,5 ml Bromwasser wurde die Reaktion nach genau einer Minute durch Hinzufügen von 1 ml Ascorbinsäure gestoppt. Nach weiteren 2 Minuten wurden noch 2 ml Ehrlich-Reagenz zugesetzt, um eine Farbreaktion zu erzielen. Als Leerwert diente eine nach diesem Schema behandelte Probe, die aber statt der 0,5 ml Urin + 2,5 ml Kalium-Citrat-Puffer nur 3 ml Kalium-Citrat-Puffer enthielt. Die endgültige photometrische Messung erfolgte dann 90 Minuten nach Abschluß obiger Reaktionen bei 2 verschiedenen Wellenlängen: Bei der Wellenlänge $\lambda = 480 \text{ nm}$, die der Extinktion der Oxalsäure entspricht und bei $\lambda = 412 \text{ nm}$, welche einer empirisch ermittelten Wellenlänge zur Elimination von Störsubstanzen im Urin entspricht. Nun kann man mit Hilfe der 2 erhaltenen Extinktionswerte den absoluten Oxalsäuregehalt der Probe in μg

nach der Formel: $E_{480} - (E_{412}/3)$ errechnen. Da die eingesetzte Urinmenge 0,5 ml war, ergibt sich die Konzentration in $\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$, womit bei Kenntnis der 24-Stunden-Urinmenge die tägliche Orotsäureausscheidung berechnet werden kann.

d) Kreatininbestimmung:

Um evtl. Fehler bei der Sammlung des 24-Stundenurins aufzudecken und die Zuverlässigkeit der von einer exakten Urinsammlung abhängigen täglichen Ausscheidungswerte auch meßtechnisch nachzuweisen, wurde das Kreatinin in allen gesammelten Urinproben als Kontrollparameter gemessen. Die Bestimmung erfolgte mit einem standardisierten Kit der Fa. Boehringer, Mannheim. Nach der Jaffé-Reaktion bildet Kreatinin in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure eine gelb-orange-gefärbte Verbindung, deren Farbtintensität der Kreatininkonzentration proportional ist und die bei einer Wellenlänge von $\lambda = 500 - 550 \text{ nm}$ gemessen werden kann. Die beschriebene Methode lehnt sich an Angaben von H. Popper et al. (16), sowie H. P. Seelig und H. Wüst an (20). Der Urin wird im Verhältnis 1:50 mit destilliertem Wasser verdünnt. Von dieser Urinverdünnung werden 0,5 ml versetzt mit 0,5 ml einer 1,2 N Trichloressigsäure, sowie mit 1 ml eines Gemisches, bestehend aus 35 mM Pikrinsäure und 1,6 N Natronlauge im Verhältnis 1:1. Dieser Ansatz wird nach guter Durchmischung 20 Minuten lang bei einer Temperatur von 25°C inkubiert. Danach erfolgt die photometrische Messung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 546 \text{ nm}$. Bei jeder Meßreihe werden außerdem ein Leerwert und ein Standardwert mitgeführt. Die Behandlung dieser beiden Proben mit Trichloressigsäure und dem Pikrat-Natronlauge-Gemisch ist die gleiche wie oben beschrieben. Beim Leerwert allerdings werden die 0,5 ml Urinverdünnung durch 0,5 ml Aqua destillata und beim

Standardwert durch 0,5 ml eines der Packung beigelegten Kreatininstandards von 1 ml Kreatinin/100 ml ersetzt.

Berechnung: Bis zu einer Konzentration von 300 mg Kreatinin (Krea) pro 100 ml Urin ist die Kreatininkonzentration der Extinktion proportional.

$$c = 50 \times \frac{E_{\text{probe}}}{E_{\text{standard}}} = [\text{mg}/100 \text{ ml}]$$

e) Oxipurinolbestimmung:

Die Serum-Oxipurinolbestimmung erfolgte mit einer Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. Zu Beginn wurden die Proteine mit Trichloroessigsäure ausgefällt und der flüssige Überstand mit einer bestimmten Menge C^{14} markiertem Oxipurinol versetzt. Nach Durchlaufen einer membranösen Anionensäule erfolgte die Elution durch Zugabe von Ammoniumhydroxid in einem linearen Gradienten. Der Nullpunkt liegt hier bei 0,5 μg Oxipurinol pro ml, da mit dieser Methode Werte unterhalb dieser Konzentration nicht mehr zu erfassen sind.

Die Bestimmung des Serum-Oxipurinols wurde in einem Labor der Firma Wellcome durchgeführt.

5. Statistische Methodik:

Zur statistischen Beurteilung unserer Meßwerte verwandten wir, anstatt des üblichen t-Tests, Fisher's Randomisierungs-Test für zwei abhängige Stichproben. Der Randomisierungstest geht von der algebraischen Summe der Meßwertdifferenzen, also dem

N-fachen ihres Durchschnitts aus und prüft, ob sie von der Erwartung H_0 (0-Hypothese) bedeutend abweicht. Der Test spricht eindeutig auf den Unterschied in den Durchschnitten der beiden Populationen an. Der evtl. auch hier anwendbare reine Vorzeichentest wurde wegen schwächerer Aussagekraft verworfen (21).

Der Fisher-Test setzt folgende Grundbedingungen voraus:

- Ergebnisse, bestehend aus Meßwertpaaren, die wechselseitig unabhängig und einer nicht notwendig homogenen Population von Paaren entnommen worden sind. Der t-Test hingegen erfordert Homogenität.
- Geeignet für eine kleine Anzahl von Stichproben (5 Versuchspersonen !), wohingegen der t-Test für eine größere Stichprobenzahl vorgesehen ist.
- Im Gegensatz zum t-Test wird im Fisher-Test eine Stetigkeit der Merkmalsverteilung nicht notwendig vorausgesetzt.
- Während eine wichtige Voraussetzung des t-Tests die Normalverteilung ist, wird beim Fisher-Test eine Normalverteilung in der Population der Differenzen nicht vorausgesetzt.

6. Ergebnisse

Serum-Oxipurinol:

a) Verhalten unter Allopurinol 300

Versuchsperson I: Der Ausgangswert der ersten Probe, abgenommen vor Beginn der beiden Versuchsperioden, liegt unter der Meßschwelle von $0,5 \mu\text{g/ml}$. Darauf folgt nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 bereits im 5-Stundenwert der erste Gipfel mit einem Wert von $6,4 \mu\text{g/ml}$, dem eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme über $5,1 \mu\text{g/ml}$ nach 8 Stunden, $4,8 \mu\text{g/ml}$, $3,9 \mu\text{g/ml}$ und $2,9 \mu\text{g/ml}$ nach 12, 24 und 36 Stunden bis auf einen 48-Stundenwert von $2,2 \mu\text{g/ml}$ in der 7. Probe folgt. Nach Einnahme von 2 weiteren Tabletten liegt das Serum Oxipurinol am 5. Tag bei $9,3 \mu\text{g/ml}$, steigt bis zur nächsten Messung am 9. Tag auf einen Spitzenwert von $19,0 \mu\text{g/ml}$ an und ist in der letzten Probe vom 13. Tag wieder auf $9,9 \mu\text{g/ml}$ gesunken (siehe Abb.5a).

Versuchsperson II: Die zu Beginn der Versuchsperiode abgenommene Serumprobe weist auch bei dieser Vp eine mit unserer chromatographischen Methode nicht mehr nachweisbaren Oxipurinolkonzentration von weniger als $0,5 \mu\text{g/ml}$ auf. Ebenfalls zeigt sich unter Allopurinol 300 bereits in der 2. Probe, dem 5-Stundenwert ein Gipfel mit $5,2 \mu\text{g/ml}$, dem in den folgenden Proben eine relativ gleichmäßiger Konzentrationsabfall auf $4,5 \mu\text{g/ml}$ nach 8 Stunden und $3,9 \mu\text{g/ml}$ nach 12 Stunden folgt. Über eine nochmalige Schwankung auf $4,1 \mu\text{g/ml}$ nach 24 Stunden erreichen die Oxipurinolkonzentrationen der 6. und 7. Probe nach 36 und 48 Stunden $3,0 \mu\text{g/ml}$ bzw. $2,9 \mu\text{g/ml}$. Die nächste Probe vom 5. Versuchstag steigt nach Einnahme von 2 weiteren

Tabletten Allopurinol 300 bereits auf einen Wert von $9,5 \mu\text{g/ml}$. Der Spitzenwert wird allerdings erst am 9. Tag mit $15,9 \mu\text{g/ml}$ erreicht, worauf die Konzentration wieder abnimmt bis auf den Wert des letzten Tages von $12,2 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb. 6a).

Versuchsperson III: In der ersten Probe vor Versuchsbeginn liegt die Serum-Oxipurinol-Konzentration auch hier wiederum unter der Meßschwelle von $0,5 \mu\text{g/ml}$. Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 erreicht der Serumwert der 2. Probe, abgenommen nach 5 Stunden bereits $5,0 \mu\text{g/ml}$, steigt bis zum 8-Stundenwert weiter auf $5,2 \mu\text{g/ml}$ und fällt von da ab kontinuierlich über die nächsten Proben 4 und 5 mit $4,8 \mu\text{g/ml}$ unter $3,5 \mu\text{g/ml}$ bis auf einen 36-Stundenwert von $2,2 \mu\text{g/ml}$. Diese Konzentration bleibt auch in den folgenden 12 Stunden konstant bestehen. Die 8. Probe, die am 5. Tag nach Einnahme von 2 weiteren Tabletten Allopurinol 300 abgenommen wurde, enthält bereits $7,4 \mu\text{g/ml}$ Oxipurinol und dieser Anstieg der Serumkonzentration setzt sich etwas verlangsamt noch weiter fort bis zur letzten Probe am 13. Versuchstag. Über einen Wert von $10,7 \mu\text{g/ml}$ in der 9. Probe steigt die Konzentration in der 10. und letzten Probe bis zu einem Spitzenwert von $11,8 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb. 7a).

Versuchsperson IV: Die Serum-Oxipurinol-Kurve beginnt auch bei dieser Versuchsperson wieder mit einer Konzentration unter $0,5 \mu\text{g/ml}$ in der ersten Probe vor Beginn der Allopurinol 300 Phase. Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol ist die Kurve dann bereits bei der 2. Probe nach 5 Stunden steil angestiegen bis auf einen Wert von $5,0 \mu\text{g/ml}$ und fällt in den darauf folgenden 3 Stunden nur geringfügig wieder bis auf $4,5 \mu\text{g/ml}$ ab. Diese Konzentration bleibt in den nächsten Proben 4 und 5 mit $4,6 \mu\text{g/ml}$ bzw. $4,5 \mu\text{g/ml}$ in etwa unverändert.

Weitere 12 Stunden später ist sie dann auf $2,7 \mu\text{g/ml}$ abgesunken und bleibt auch bis zur 48-Stundenprobe konstant auf diesem Wert. Unter kontinuierlicher Zufuhr von Allopurinol 300 klettert die Kurve zunächst auf $6,7 \mu\text{g/ml}$ am 5. Tag und weiter bis zu ihrem Spitzenwert von $14,3 \mu\text{g/ml}$ am 9. Tag. Die Konzentration der letzten Serumprobe beträgt 4 Tage später allerdings dann nur mehr $9,4 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb.8a).

Versuchsperson V: Wie bei allen anderen Vp liegt auch hier der Ausgangswert der ersten Serumprobe vor Versuchsbeginn unter der Meßschwelle von $0,5 \mu\text{g/ml}$. 5 Stunden nach Gabe der ersten Tablette Allopurinol 300 jedoch ist die Serumkonzentration auf $4,6 \mu\text{g/ml}$ angestiegen. Dies ist auch gleichzeitig der höchste Wert des 48-Stundenprofils, denn die nächsten Proben zeigen eine kontinuierliche Abnahme über $4,0 \mu\text{g/ml}$, $3,3 \mu\text{g/ml}$ und $2,7 \mu\text{g/ml}$ auf einen 36-Stundenwert von $1,5 \mu\text{g/ml}$ hin, der auch bis zum Ende der 48 Stunden konstant bleibt. Zwischen dieser und der folgenden Probennahme liegen 2 Tage mit 2 weiteren Allopurinol 300 Einnahmen. Dementsprechend hat die Oxipurinolkonzentration am 5. Tag $5,7 \mu\text{g/ml}$ erreicht und liegt am 9. Tag mit $6,5 \mu\text{g/ml}$ schon fast bei dem Endwert des 13. Tages von $6,6 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb.9a).

Mittelwerte:

Der Durchschnitt zeigt während der Allopurinol 300 Phase einen Anstieg des Serum-Oxipurinols von $0,5 \mu\text{g/ml}$ auf $5,24 \mu\text{g/ml}$ nach 5 Stunden, dem sich ein Abfall auf $4,66$ bzw. $4,28 \mu\text{g/ml}$ nach 8 bzw. 12 Stunden anschließt. Auch die folgenden, jeweils in weiteren 12 Stundenabständen entnommenen Proben weisen einen weiteren Abfall über $3,74$ und $2,46 \mu\text{g/ml}$ bis auf den 48-Stundenwert von $2,30 \mu\text{g/ml}$ auf. Nach erneuter Einnahme von

2 Allopurinol 300 Tabletten liegt der Serumspiegel am 5.Tag wieder bei $7,72 \mu\text{g/ml}$ und erreicht am 9.Tag einen Spitzenwert von $13,22 \mu\text{g/ml}$. Der letzte gemessene Wert beträgt $9,98 \mu\text{g/ml}$ am 13. Tag (siehe Abb.10a).

b) Verhalten unter Allopurinol retard 300

Versuchsperson I: Das Kurvenverhalten unter Allopurinol retard ist im großen und ganzen dem unter Allopurinol 300 ähnlich. Vom selben Ausgangswert unter $0,5 \mu\text{g/ml}$ ausgehend steigt die Konzentration in 5 Stunden aber nur auf $2,4 \mu\text{g/ml}$, liegt nach 8 Stunden bei $2,2 \mu\text{g/ml}$ und erreicht ihren ersten Höhepunkt erst nach 12 Stunden mit einem Wert von $2,5 \mu\text{g/ml}$ in der 4. Probe. Wie bereits unter Allopurinol 300 folgt auch hier ein kontinuierlicher Abfall in den Proben 5, 6 und 7 mit Werten von $1,9 \mu\text{g/ml}$, $1,7 \mu\text{g/ml}$ und dem 48-Stundenwert von $1,4 \mu\text{g/ml}$. Nach Gabe der beiden nächsten Allopurinol retard Tabletten ist das Serum-Oxipurinol am 5. Tag wieder bei $7,1 \mu\text{g/ml}$ angelangt und erreicht auch in dieser Periode am 9. Tag seinen Spitzenwert von $8,9 \mu\text{g/ml}$, um dann nur noch geringfügig auf den Endwert von $8,4 \mu\text{g/ml}$ am 13. Tag abzufallen (siehe Abb.5b).

Versuchsperson II: Auch bei Vp II beginnt die Kurve der 2.Versuchsperiode mit der Leerprobe 1 unterhalb dem Schwellenwert von $0,5 \mu\text{g/ml}$ und überschreitet diesen in den nächsten zwei der Tabletteneinnahme folgenden Proben 2 und 3 mit je $0,8 \mu\text{g/ml}$ nur gering. Der Kurvenverlauf während der ersten 48 Stunden nach Gabe der ersten Tablette Allopurinol retard ist insgesamt gesehen hier sehr flach, da auch die höchsten Konzentrationen, die während dieser Zeit in den Proben 4 und 5 nach 12 bzw. 24 Stunden erreicht werden, nur jeweils $0,9 \mu\text{g/ml}$ betragen. Der 36-Stundenwert liegt bei $0,6 \mu\text{g/ml}$, der 48-

Stundenwert bei $0,7 \mu\text{g/ml}$. Ein deutlicher Anstieg der Serumkonzentration zeigt sich erst nach Einnahme der 3. Tablette Allopurinol retard am 5. Tag mit einem Wert von $0,3 \mu\text{g/ml}$, der auch in den letzten 2 Proben vom 3. und 13. Tag mit $7,0 \mu\text{g/ml}$ und $5,3 \mu\text{g/ml}$ nicht mehr bedeutend überschritten wird (siehe Abb. 5b).

Abb. 5b zeigt den Verlauf der Serumkonzentration von Oxipurinol bei einer Einnahme von 2 Tabletten Allopurinol retard am 5. Tag. Es folgt hier die erste große Steigerung auf $1,8 \mu\text{g/ml}$ in den ersten 5 Stunden nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol retard und setzt sich weiter fort über $2,4 \mu\text{g/ml}$ in Probe 3 und $2,3 \mu\text{g/ml}$ in Probe 4 auf einen 24-Stundenwert von $2,5 \mu\text{g/ml}$. In den nächsten 12 Stunden bis zur Abnahme des 36-Stundenwertes ist ein Abfall auf $1,6 \mu\text{g/ml}$ erfolgt. Diese Oxipurinol-Konzentration bleibt auch bis zum 48-Stundenwert unverändert. Auf die Gabe von 2 weiteren Tabletten Allopurinol hin steigt der Oxipurinolspiegel wieder an bis auf $5,1 \mu\text{g/ml}$ am 5. Tag. Die Kurve erreicht am 6. Tag mit $5,8 \mu\text{g/ml}$ ihren Spitzenwert, der sich auch in den folgenden Tagen bis zur nächsten Probenahme mit einer Konzentration von $5,7 \mu\text{g/ml}$ kaum mehr verändert (siehe Abb. 7b).

Versuchsspezimen 11: Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol retard erfolgt auch bei dieser Vp der Anstieg von Ausgangswert unter $0,5 \mu\text{g/ml}$ nicht so schnell wie nach Allopurinol 300, dafür aber kontinuierlicher. Über die Werte $2,0$ und $2,8 \mu\text{g/ml}$ in Probe 2 und 3 erreicht die 48-Stundenkurve ihren Gipfel nach 12 Stunden mit einem Serumspiegel von $3,7 \mu\text{g/ml}$, um danach wieder auf $3,0 \mu\text{g/ml}$ in der 5. Probe und $2,1 \mu\text{g/ml}$ in der 6. Probe zu sinken. Der 48-Stundenwert liegt bei $1,5 \mu\text{g/ml}$. In der folgenden Serumprobe des 5. Versuchstages wurden $6,8 \mu\text{g/ml}$ gemessen - ein Wert, der sich fast

mit dem Vergleichswert der Allopurinol 300 Phase deckt. Während sich aber der Konzentrationsanstieg unter Allopurinol 300 weiterhin steil vollzog, erfolgte unter dem Einfluß von Allopurinol retard in den beiden letzten Proben eine deutlich geringere Konzentrationszunahme über $3,5 \mu\text{g/ml}$ auf den Endwert von $3,7 \mu\text{g/ml}$ (siehe Abb.8b).

Versuchsperson V: Der Verlauf des 48-Stundenprofils unter Allopurinol retard sieht auch bei Vp V etwas anders aus als unter Allopurinol 300. Vom gleichen Ausgangswert steigt das Serum Oxipurinol nach 5 Stunden nur auf $1,7 \mu\text{g/ml}$, nach 8 Stunden auf $1,9 \mu\text{g/ml}$ und liegt auch in der 12. Stunde wiederum bei $1,7 \mu\text{g/ml}$. Erst nach weiteren 12 Stunden, d.h. 24 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme wird die höchste Serumkonzentration mit $2,1 \mu\text{g/ml}$ erreicht. Der 36-Stundenwert liegt ebenso wie der 48-Stundenwert bei $0,9 \mu\text{g/ml}$. Auf die Gabe von 2 weiteren Allopurinol retard Tabletten hin, ist die Konzentration am 5. Tag bei $3,5 \mu\text{g/ml}$ angelangt und hat, wie auch unter Allopurinol 300 am 9. Tag mit $4,9 \mu\text{g/ml}$ nahezu ihren Endwert vom 13.Tag mit $5,0 \mu\text{g/ml}$ erreicht (siehe Abb.9b).

Mittelwerte:

Nach Gabe einer Tablette Allopurinol retard steigt die Serum-Oxipurinolkonzentration im Mittel von $c,5 \mu\text{g/ml}$ auf $1,74 \mu\text{g/ml}$ nach 5 Stunden und dann langsam weiter über $2,02 \mu\text{g/ml}$ auf ihren ersten Spitzenwert von $2,22 \mu\text{g/ml}$ nach 12 Stunden. Der 24-Stundenwert beträgt dann noch $2,08 \mu\text{g/ml}$, um wie in Phase 1 weiter abzusinken auf $1,38$ und $1,22 \mu\text{g/ml}$ nach 36 bzw. 48 Stunden. Die Einnahme zweier weiterer Tabletten Allopurinol retard läßt den Serumspiegel bis zum 5. Tag wieder auf

5,72 µg/ml ansteigen, erreicht am 9. Tag 7,22 µg/ml und liegt auch am letzten Versuchstag bei 7,14 µg/ml (siehe Abb.10)

Serum-Harnsäure:

a) Verhalten unter Allopurinol 300

Versuchsperson I: Umgekehrt wie beim Serum-Oxipurinol sollte sich die Konzentrationskurve der Serum-Harnsäure verhalten. Der Ausgangswert der ersten Serumprobe vor Einnahme der ersten Allopurinol 300 Tablette liegt hier bei 3,90 mg/100 ml und steigt innerhalb der ersten 5 Stunden auf 4,85 mg/100 ml, um dann über einen Zwischenwert von 3,80 mg/100 ml auf den 12-Stundenwert von 2,80 mg/100 ml zu sinken. In den nächsten Proben, die nun jeweils im Abstand von 12 Stunden entnommen wurden, steigt die Serum-Harnsäure wieder auf 3,85 mg/100 ml in Probe 5 und 4,85 mg/100 ml in Probe 6 an. Die 7. Probe, abgenommen 48 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme, weist mit 3,05 mg/100 ml den niedrigsten Wert dieses 48-Stundenprofils auf, das in seinem zweigipfeligen Verlauf jeweils nach 5 und 36 Stunden den Ausgangswert überschreitet. Unter fortgesetzter regelmäßiger Allopurinol 300 Zufuhr ist die Serum-Harnsäure dann am 5. Tag auf 2,55 mg/100 ml abgesunken und zeigt auch in den folgenden, in zweitägigen Abständen entnommenen Proben, eine weitere Abnahme über 2,05, 1,65 und 1,15 mg/100 ml bis auf den letzten und zugleich tiefsten Wert von 1,05 mg/100 ml (siehe Abb.12a).

Versuchsperson II: Der Ausgangswert der ersten Probe beträgt bei dieser Person vor Beginn der Allopurinol 300 Periode 4,30 mg/100 ml und ist 5 Stunden später auf 4,0 mg/100 ml gesunken. Der niedrigste Wert wird aber erst nach 8 Stunden mit 3,40 mg/100 ml erreicht. Danach steigt die Harnsäure-

konzentration über einen Zwischenwert von 3,60 mg/100 ml bis zum 24-Stundenwert wieder auf 3,80 mg/100 ml an, schwankt dann nach unten auf 3,50 mg/100 ml und liegt nach 48 Stunden bei 3,60 mg/100 ml. Auf die weitere Gabe von Allopurinol 300 hin, sinkt in den nächsten Tagen die Serum-Harnsäure weiter ab auf 2,70 mg/100 ml am 5. und 2,20 mg/100 ml am 7.Tag. Die letzten Proben zeigen mit 2,40 mg/100 ml und 2,30 mg/100 ml nur noch geringfügige Schwankungen. Der Endwert der 12.Probe stellt mit 2,10 mg/100 ml gleichzeitig auch den tiefsten in dieser Periode erreichten Harnsäurespiegel dar (siehe Abb.13a).

Versuchsperson III: Vor Beginn der Allopurinol 300 Medikation liegt die Serum-Harnsäure dieser Vp bei 3,5 mg/100 ml. Nach Einnahme der ersten Tablette fällt sie in 5 Stunden bis auf 2,7 mg/100 ml und pendelt dann in den nächsten 36 Stunden zwischen 2,8 mg/100 ml, in den Proben 3 und 5 und 2,4 mg/100 ml in Probe 4 und 6. Der 48-Stundenwert erreicht mit 3,4 mg/100 ml fast wieder die Ausgangskonzentration. 2 Tage später, nach 2 weiteren Tabletten Allopurinol 300, ist der Harnsäurespiegel wieder auf 2,6 mg/100 ml abgesunken und erreicht am 7.Tag seinen tiefsten Stand mit 1,8 mg/100 ml. Nach einer nochmaligen kleinen Aufwärtsschwankung auf 2,0 mg/100 ml am 9. Tag bleibt die Konzentration der beiden letzten Blutproben konstant auf einem Wert von 1,9 mg/100 ml (siehe Abb.14a).

Versuchsperson IV: Bei dieser Vp liegt der Ausgangswert der Serum-Harnsäure vor Beginn der Allopurinol 300 Einnahme bei 4,1 mg/100 ml. Unter der Wirkung von Allopurinol 300 ist die Serum-Harnsäure nach 5 Stunden aber bereits auf 3,3 mg/100 ml gesunken und behält diese Tendenz auch in Probe 3 mit 3,1 mg/100 ml bis zur Probe 4 mit 2,7 mg/100 ml bei. In den nächsten

12 Stunden erfolgt dann nochmals ein leichter Harnsäureanstieg bis auf 3,2 mg/100 ml, sinkt zwischenzeitlich wieder auf 2,4 mg/100 ml im 36-Stundenwert und hat nach 48 Stunden endlich 3,0 mg/100 ml erreicht. Durch die weitere kontinuierliche Allopurinol 300 Medikation ist die Harnsäure von 2,9 mg/100 ml am 5. Tag auf 2,0 mg/100 ml am 7. Tag gesunken. Diese langsame und gleichmäßige Abnahme setzt sich fort über 1,8 mg/100 ml am 9. Tag und 1,6 mg/100 ml am 11. Tag, bis mit der 12. und letzten Probe gleichzeitig auch das Harnsäureminimum dieser Periode von 1,5 mg/100 ml erreicht ist (siehe Abb.15a).

Versuchsperson V: Die Harnsäurekonzentration in der ersten Serumprobe vor Beginn der Allopurinol 300 Einnahme beträgt 4,0 mg/100 ml und ist nach 5 Stunden auf 3,1 mg/100 ml und nach 8 Stunden auf 2,4 mg/100 ml abgefallen. Bis zum 48-Stundenwert von 2,3 mg/100 ml schwanken die Konzentrationen zwischen den Werten der Proben 4 mit 2,5 mg/100 ml, Probe 5 mit 2,1 mg/100 ml und Probe 6 mit 2,4 mg/100 ml. Unter kontinuierlicher Allopurinol 300 Zufuhr erfolgt die weitere Abnahme der Serum-Harnsäure in den nächsten Tagen langsam und stetig über 2,1 mg/100 ml am 5. Tag und 1,8 mg/100 ml am 7. und 9. Tag bis auf den niedrigsten Wert, der mit 1,7 mg/100 ml am 11. Tag erreicht wird. Der Endwert dieser Kurve vom 13. Tag liegt mit 1,9 mg/100 ml wieder etwas höher (siehe Abb.16a).

Mittelwerte:

Im Durchschnitt weist die Serum-Harnsäure in den Proben der ersten 12 Stunden nach der ersten Allopurinol 300 Tablette einen kontinuierlichen Abfall von dem Ausgangswert von 3,96 mg/100 ml auf 3,59 mg/100 ml, 3,10 und 2,80 mg/100 ml auf. Nach weiteren 12 Stunden ist die Serumkonzentration

20

allerdings wieder leicht angestiegen bis auf 3,15 mg/100 ml und behält dieses Niveau mit 3,11 mg/100 ml im 36- und 3,07 mg/100 ml im 48-Stundenwert in etwa bei. Die nun folgende fortgesetzte Allopurinol 300 Einnahme brachte in den Proben der nächsten Tage eine deutliche Abnahme von 2,57 mg/100 ml am 5. Tag bis auf 1,69 mg/100 ml am 13. Tag (siehe Abb.17a).

b) Verhalten unter Allopurinol retard 300

Versuchsperson I: Die Kurve unter Allopurinol retard beginnt bei dieser Vp mit einem Leerwert von 4,50 mg/100 ml und zeigt dann ebenfalls in der 2. Probe einen Anfangsgipfel mit 5,70 mg/100 ml. Dann allerdings beginnt ein Absinken der Serum-Harnsäure über 5,15 mg/100 ml auf ein Plateau bei 4,35/100 ml zwischen Probe 4 und 5 und erreicht mit 3,15 mg/100 ml nach 36 Stunden den niedrigsten Wert dieses 48-Stundenprofils, dessen 7. und letzter Wert mit 3,40 mg/100 ml bereits wieder leicht angestiegen ist. Diese Tendenz zeigt sich auch noch in Probe 8 am 5.Versuchstag. Trotz Einnahme von 2 weiteren Tabletten Allopurinol retard erreicht hier die Harnsäure nochmals einen Wert von 3,75 mg/100 ml. Die nächsten beiden Proben vom 7. und 9. Versuchstag zeigen mit Werten von 3,05 mg/100 ml und 1,85 mg/100 ml nun aber doch eine deutliche Konzentrationsabnahme, wobei dieser Wert des 9. Tages gleichzeitig auch der niedrigste der gesamten Kurve ist. Die Messung der letzten beiden Serumproben ergaben mit 2,60 mg/100 ml und 2,30 mg/100 ml wieder eine höhere Harnsäurekonzentration (siehe Abb.12b).

Versuchsperson II: Der Ausgangswert zu Beginn der zweiten Einnahmeperiode mit Allopurinol retard liegt bei 5,50 mg/100 ml. Nach Einnahme der ersten Allopurinol retard Tablette ist die Harnsäurekonzentration nach 5 Stunden auf 5,0 mg/100 ml gesunken und zeigt auch noch in der 8-Stundenprobe denselben

Wert. Diesem Plateau folgt eine weitere Abnahme auf 4,60 mg/100 ml und dann auf 4,20 mg/100 ml, womit hier der tiefste Stand des 48-Stundenprofils erreicht ist. Diese Konzentration bleibt mit einer geringen Zwischenschwankung des 36-Stundenwertes auf 4,30 mg/100 ml bis zur 7. Probe bestehen. Vom 5. Tag mit einem Harnsäurespiegel von 3,60 mg/100 ml an erfolgt eine kontinuierliche Konzentrationsabnahme auf 3,10 mg/100 ml am 7. und 2,60 mg/100 ml am 9. Tag, bis nach dem Wert von 2,30 mg/100 ml am 11. Tag der Endwert und gleichzeitig niedrigste Harnsäurewert unter Allopurinol retard mit 2,0 mg/100 ml in der 12. Probe erreicht wird (siehe Abb. 13b).

Versuchsperson III: Bei dieser Person liegt der erste Serum-Harnsäurewert vor Beginn der Allopurinol retard Phase bei 3,80 mg/100 ml. Auch hier erfolgt in den ersten 8 Stunden nach der ersten Allopurinol retard Einnahme ein Abfall über 3,60 mg/100 ml in Probe 2 auf 3,00 mg/100 ml, an den sich in den nächsten 2 Proben ein Plateau bei 3,30 mg/100 ml anschließt. Einem nochmaligen Abfall auf 3,00 mg/100 ml folgt der 48-Stundenwert, der wie unter Allopurinol 300 bei 3,40 mg/100 ml liegt. Der Harnsäurespiegel sinkt nun in den folgenden Tagen unter gleichmäßiger täglicher Allopurinol retard Gabe langsam auf 3,20 mg/100 ml am 5. und 2,40 mg/100 ml am 7. Tag, um am 9. Tag mit einem Wert von 2,20 mg/100 ml den tiefsten Punkt dieser Kurve zu erreichen. Während der nächsten beiden Tage erfolgt nochmals ein Anstieg bis auf 2,90 mg/100 ml, dem dann die letzte Probe mit einem Endwert von 2,40 mg/100 ml folgt (siehe Abb. 14b).

Versuchsperson IV: In den ersten 8 Stunden nach Tabletten-einnahme erfolgt auch hier unter Allopurinol retard ein Abfall der Serum-Harnsäure vom Ausgangswert 3,30 mg/100 ml über 2,80 mg/100 ml bis auf 2,40 mg/100 ml. Die Konzentrationen der 4. und

5. Probe nach 12 und 24 Stunden liegen bei 2,70 mg/100 ml, womit sich der 12-Stundenwert mit dem der gleichen Probe unter Allopurinol 300 deckt. Einem nochmaligen Abfall auf 2,30 mg/100 ml im 36-Stundenwert folgt der 48-Stundenwert, der mit einer Konzentration von 3,50 mg/100 ml höher liegt als der Ausgangswert. Auf die Gabe von zwei weiteren Tabletten Allopurinol retard hin erreicht die Kurve am 5. Tag 1,90 mg/100 ml und deckt sich in den Proben des 7. und 9. Tages mit den Vergleichswerten der Allopurinol 300 Kurve bei einer Konzentration von 2,00 mg/100 ml bzw. 1,90 mg/100 ml. Danach trennen sich die beiden Kurven wieder und die Harnsäure sinkt unter der Wirkung von Allopurinol retard über einen Zwischenwert von 1,90 mg/100 ml auf ihren niedrigsten Wert und gleichzeitigen Endpunkt von 1,70 mg/100 ml (siehe Abb.15b).

Versuchsperson V: Der Leerwert vor Beginn der zweiten Einnahme-phase liegt hier bei 3,50 mg/100 ml. Nach Einnahme der ersten Tablette ist dieser Wert 5 Stunden später nur auf 3,10 mg/100 ml gesunken. Dem 8-Stundenwert von 2,70 mg/100 ml folgt ein unregelmäßiger Konzentrationsverlauf, zunächst mit Anstieg über 3,00 mg/100 ml auf 3,30 mg/100 ml nach 24 Stunden, dann ein Abfall auf 2,30 mg/100 ml bis nach 48 Stunden der vorläufige Endwert von 3,40 mg/100 ml erreicht ist. Unter der Wirkung der regelmäßigen Allopurinol retard Einnahme folgt auf den Wert von 3,20 mg/100 ml am 5. Versuchstag ein langsamer und kontinuierlicher Konzentrationsabfall auf 2,80 mg/100 ml bzw. 2,20 mg/100 ml am 7. und 9. Tag, bis am 11. Tag mit 2,00 mg/100 ml die niedrigste Serum-Harnsäure dieser Periode gemessen wurde. Wie bei der Allopurinol 300 Kurve liegt auch hier der Wert der letzten Probe mit 2,20 mg/100 ml wieder etwas höher (siehe Abb.16b).

Mittelwert:

Im Mittelwert fiel die Harnsäurekonzentration im Serum nach Allopurinol retard Gabe von einem Ausgangswert von 4,12 mg/100 ml auf 4,04 mg/100 ml nach 5 Stunden und langsam weiter bis sie erst nach 36 Stunden mit 3,01 mg/100 ml ihren niedrigsten Punkt erreicht hatte. Der 48-Stundenwert lag dann mit 3,58 mg/100 ml wieder deutlich höher. Auch die weitere Allopurinol retard Einnahme brachte einen kontinuierlichen Serum-Harnsäureabfall, allerdings nur von 3,13 mg/100 ml am 5. Tag auf 2,12 mg/100 ml am letzten Tag (siehe Abb.17b).

Urin-Harnsäure:

a) Verhalten unter Allopurinol 300

Versuchsperson I: Unter Allopurinol 300 sinkt die Harnsäureausscheidung von 327 mg/g Krea am ersten Tag auf 90 mg/g Krea am 2. Tag und steigt am 3. Tag wieder auf 149 mg/g Krea an. Es folgt eine langsame weitere Abnahme mit 119 mg/g Krea und 110 mg/g Krea am 4. und 5. Tag bis auf 59 mg/g Krea am 6. Tag, womit der erste Ausscheidungstiefpunkt erreicht ist. Der nächste Tag zeigt einen erneuten bis auf 167 mg/g Krea erhöhten Harnsäurewert, dem wiederum ein Abfall auf 85 mg/g Krea und 54 mg/g Krea am 8. und 9. Tag folgt. Dieser Wert des 9. Tages ist gleichzeitig das Ausscheidungsminimum das bei dieser Vp unter Allopurinol 300 erzielt wurde. Die Kontinuität des Harnsäureabfalls wird am 10. Tag nochmals unterbrochen durch einen auf 129 mg/g Krea angestiegenen Wert, während die letzter beiden Tage wieder bei 69 und 67 mg/g Krea liegen (siehe Abb. 18a).

Versuchstag 11: Die Harnsäureausscheidung im Urin liegt am ersten Versuchstag unter Allopurinol 300 bei 205 mg/g Krea und sinkt am 2. Tag auf 170 mg/g Krea ab, um am 3. Tag wieder auf 184 mg/g Krea anzusteigen. Es folgt ein erneuter Abfall auf 180 mg/g Krea am 4. Tag und 172 mg/g Krea am 5. Tag, der sich über 188 mg/g Krea am 7. und 126 mg/g Krea am 8. Tag fortsetzt, bis auf den niedrigsten während dieser Periode erzielten Ausscheidungswert von 122 mg/g Krea am 10. Tag. Die Kontinuität dieses Abfalls wird allerdings am 6. und 9. Tag unterbrochen durch Werte von 198 mg/g Krea und 171 mg/g Krea. Auch an den letzten beiden Tagen liegt die Ausscheidungsquote mit 138 und 158 mg/g Krea gegenüber dem 10. Tag wieder etwas höher (siehe Abb. 12a).

Versuchstag 11: Die Harnsäurekonzentration im Urin zeigt bei dieser 10. Versuchstag der Kontrollphase zwischen den unter Allopurinol 300 und den unter Allopurinol retard erzielten Werten. Die Harnsäurekonzentration beträgt am ersten Tag nach Einsetzen der ersten Tablette Allopurinol 300 201 mg/g Krea, sinkt am 2. Versuchstag auf 182 mg/g Krea und steigt am 3. Tag wieder auf 251 mg/g Krea bzw. 258 mg/g Krea am 4. und 5. Tag an. Am 6. Tag fällt die Harnsäure steil ab, von 217 mg/g Krea auf 133 mg/g Krea, weiter auf 120 mg/g Krea am 8. Tag und erreicht am 11. Tag den niedrigsten Stand der Allopurinol 300 Phase mit 115 mg/g Krea. Dazwischen liegen die Ausscheidungen des Tages 7 mit 145 mg/g Krea, der Tag 9 mit 128 und 126 mg/g Krea und des letzten Tages mit 158 mg/g Krea etwas höher (siehe Abb. 20a).

Versuchstag 11: Nach Einsetzen der ersten Tablette Allopurinol 300 sinkt die Harnsäure am ersten Tag 229 mg/g Krea ausgemessen. Im 2. Allopurinol freien Tag ist dieser Wert auf 188 mg/g Krea gesunken und steigt am 3. Tag wieder auf 195 mg/g

Krea und weiter auf 231 mg/g Krea am 4. Tag. Mit einer Harnsäure von 140 mg/g Krea beginnt am 5. Tag dann endgültig eine deutliche Ausscheidungsverminderung über 121 mg/g Krea bis auf den insgesamt niedrigsten Wert dieser Kurve von 96 mg/g Krea am 7. Tag. In den darauf folgenden Proben der Tage 8, 9 und 10 schwankt die Ausscheidungsquote wieder zwischen 121 mg/g Krea, 125 und 124 mg/g Krea, um dann über einen Wert von 105 mg/g Krea am 11. Tag den Endwert in der 12. Probe mit 99 mg/g Krea zu erreichen (siehe Abb.21a).

Versuchsperson V: Am ersten Versuchstag liegt der Wert der im Urin ausgeschiedenen Harnsäure nach Allopurinol 300 Gabe bei 142 mg/g Krea, sinkt ohne erneute Medikamenteneinnahme am 2. Tag auf 78 mg/g Krea und ist am 3. Tag wieder auf 86 mg/g Krea angestiegen. Während der Allopurinol 300 Phase wird nun über einen Wert von 81 mg/g Krea bereits am 5. Tag der niedrigste Stand der Kurve mit 49 mg/g Krea erreicht. Die Ausscheidung der nächsten beiden Tage beträgt dann wieder 63 bzw. 64 mg/g Krea und sinkt am 8. Tag über 55 mg/g Krea weiter auf ein Plateau von 51 mg/g Krea am 9. und 10. Tag. Am 11. Tag allerdings ist wieder ein deutlicher Anstieg auf 71 mg/g Krea zu verzeichnen und auch der letzte Wert liegt noch bei 67 mg/g Krea (siehe Abb.22a).

Mittelwert:

Der Durchschnitt der im Urin ausgeschiedenen Harnsäure betrug zu Beginn 221 mg/g Krea, sank auf 141 mg/g Krea am einnahmefreien 2. Tag und stieg wieder auf 173 mg/g Krea am 3. und 4. Tag. Über 138 mg/g Krea am 5. und 115 mg/g Krea am 6. Tag pendelt sich die Ausscheidung in den letzten Tagen auf Werte knapp über den 100 mg/g Krea ein, die am 11. Tag zugleich die

niedrigste Ausscheidungsquote dieser Phase darstellten. Der letzte Wert am 12. Tag betrug 105 mg/g Krea (siehe Abb.23a).

b) Verhalten unter Allopurinol retard 300

Versuchsperson I: Die Harnsäureausscheidungskurve unter Allopurinol retard zeigt einen ähnlichen Verlauf wie unter Allopurinol 300. Von 425 mg/g Krea am ersten Tag fallen die Werte am Allopurinol freien 2. Tag auf 176 mg/g Krea und steigen am 3. Tag wieder auf 226 mg/g Krea an. Vom 4. Tag mit 157 mg/g Krea an fällt die Urin-Harnsäure kontinuierlich über 139, 125 und 95 mg/g Krea während der nächsten Tage bis auf einen Wert von 89 mg/g Krea am 8. Tag ab. Einem kleinen Anstieg auf 125 mg/g Krea am 9. Tag und 107 mg/g Krea am 10. Tag folgt eine weitere Abnahme über 92 mg/g Krea bis zum niedrigsten und zugleich Endwert dieser Periode von 63 mg/g Krea am 12. Tag (siehe Abb.18b).

Versuchsperson II: Etwas anders als unter Allopurinol 300 stellt sich hier der Verlauf unter Allopurinol retard dar. Nach einem anfänglichen Wert von 289 mg/g Krea am ersten Tag sinkt die Ausscheidung am 2. Tag auf 250 mg/g Krea und weiter auf 220 mg/g Krea am 3. Tag. Sie liegt auch am 4. Tag bei 221 mg/g Krea und sinkt weiter auf einen Wert von 196 mg/g Krea am 5. Tag. Darauf folgt in den nächsten 2 Tagen ein leichter Anstieg auf 204 bzw. 215 mg/g Krea, um am 8. Tag den niedrigsten unter Allopurinol retard Medikation erzielten Stand von 160 mg/g Krea zu erreichen. An den Tagen 9 mit 11 verzeichnen wir wieder eine Harnsäurezunahme von 170 mg/g Krea über 176 auf 187 mg/g Krea, während der 12. Tag mit 162 mg/g Krea fast wieder den Tiefstwert erreicht (siehe Abb.19b).

Versuchsperson III: Unter Allopurinol retard beträgt die Ausscheidung am ersten Tag 186 mg/g Krea, sinkt am 2. Tag auf 124 mg/g Krea und steigt am 3. Tag nochmals auf 140 mg/g Krea an. Am 4. Tag wird dann mit 98 mg/g Krea bereits die niedrigste Harnsäureausscheidung der Allopurinolphase erreicht, die sich auch am 11. Tag nochmals wiederholt. Zwischen diesen beiden Werten liegt ein nochmaliger Anstieg von 116 mg/g Krea am 5. Tag über 129 mg/g Krea auf einen Gipfel von 133 mg/g Krea am 7. Tag mit einem nachfolgenden Abfall von 131 mg/g Krea am 8. Tag über 125 und 100 mg/g Krea am 9. und 10. Tag wieder zurück auf 98 mg/g Krea am 11. Tag. Die Ausscheidung des letzten Tages beträgt 115 mg/g Krea (siehe Abb.20b).

Versuchsperson IV: Die Harnsäureausscheidung am ersten Tag nach Allopurinol retard Einnahme ist mit 458 mg/g Krea genau doppelt so hoch wie der entsprechende Wert der Allopurinol 300 Phase. Auch hier ist am einnahmefreien 2. Tag ein deutlicher Abfall der Urin-Harnsäure auf einen Wert von 264 mg/g Krea zu verzeichnen, während der 3.Tag mit 434 mg/g Krea ebenfalls wieder einen Anstieg bis fast auf den Ausgangswert bringt. An den nächsten Tagen erfolgt eine steile Abnahme von 337 mg/g Krea auf 238 mg/g Krea und 112 mg/g Krea am 6. Tag, womit gleichzeitig der tiefste Wert dieser Kurve erreicht ist. Daraufhin nimmt die Ausscheidung mit 142 mg/g Krea am 7. Tag in den nächsten Proben wieder deutlich zu auf 149 mg/g Krea, 152 und 158 mg/g Krea in der 10. Probe, sowie einen erneuten Spitzenwert von 229 mg/g Krea in der 12. und letzten Probe. Dieser Anstieg der zweiten Hälfte wird allein am 11. Tag unterbrochen mit einer niedrigeren Urin-Harnsäure von 139 mg/g Krea (siehe Abb.21b).

Versuchsperson V: Mit 122 mg/g Krea liegt die Harnsäureausscheidung des ersten Tages der Allopurinol retard Phase unter dem Ausgangswert der Allopurinol 300 Kurve. Dafür findet unter Retardmedikation nur ein Abfall um 34 mg auf 88 mg/g Krea am 2. Tag statt, dem ein Anstieg auf 96 mg/g Krea am 3. Tag folgt. Unter kontinuierlicher Allopurinol retard Medikation sinken auch hier die nächsten Werte über 73 und 79 mg/g Krea am 4. und 5. Tag auf einen Plateauwert von 65 mg/g Krea am 6. und 7. Tag. Der 8. Tag bringt mit 36 mg/g Krea die niedrigste während dieser Allopurinol retard Phase gemessene Ausscheidungsquote. Die Werte der 3 folgenden Tage liegen mit 51 bzw. 52 mg/g Krea wieder höher und steigen nochmals weiter auf 56 mg/g Krea am 12. und letzten Tag (siehe Abb.22b).

Mittelwert:

Mit 296 mg/g Krea wird am ersten Tag im Durchschnitt mehr Harnsäure ausgeschieden als unter Allopurinol 300. Am 2. Tag hat sich diese Menge bereits auf 180 mg/g Krea verringert und liegt am 3. Tag wieder bei 223 mg/g Krea. Der nun folgende kontinuierliche Abfall der Harnsäureausscheidungsquote von 177 mg/g Krea am 4. und 154 mg/g Krea am 5. Tag bis auf 127 mg/g Krea am letzten Tag gleicht auf einem höheren Niveau der Kurve unter Allopurinol 300. Die niedrigste Urin-Harnsäure liegt hier am 8. und 11. Tag bei 113 und 114 mg/g Krea (siehe Abb.23b).

Urin-Oxotsäure:

a) Verhalten unter Allopurinol 300

Versuchsperson I: Unter Allopurinol 300 beträgt die pro Gramm Kreatinin ausgeschiedene Oxotsäure 2,61 mg am ersten Tag, sinkt am einnahmefreien 2. Tag auf 0,93 mg/g Krea und steigt nach der 2. Tablette Allopurinol 300 am 3. Tag wieder auf 2,89 mg/g Krea an. Der weitere Verlauf der Ausscheidungskurve ist etwas unregelmäßig. Zwar steigt die Urin-Oxotsäure anfänglich von 5,37 mg/g Krea am 4. Tag über 9,56 mg/g Krea bis auf einen Wert von 14,03 mg/g Krea am 6. Tag und erreicht am 8. Tag ihren Gipfelwert von 14,49 mg/g Krea, der am 10. Tag immer noch bei 12,76 mg/g Krea liegt. Dazwischen befinden sich aber deutlich niedrigere Werte von 7,78 mg/g Krea am 7. Tag und 9,38 mg/g Krea am 9. Tag und auch die Ausscheidung der letzten beiden Tage beträgt nur 5,76 mg/g Krea bzw. 8,90 mg/g Krea (siehe Abb.25a).

Versuchsperson II: Auch bei Vp II ist eine sofortige Reaktion im Verhalten der Oxotsäureausscheidung auf die Einnahme von Allopurinol hin zu beobachten. Nach Gabe der ersten Tablette Allopurinol 300 beträgt die Oxotsäureausscheidung am ersten Tag 1,33 mg/g Krea, sinkt am Allopurinol freien 2. Tag auf 0,72 mg/g Krea ab und steigt nach der 2. Tabletteneinnahme am 3. Tag wieder auf 2,12 mg/g Krea an. Nach einem niedrigeren Wert von 3,37 mg/g Krea am 5. Tag, der eine höhere Ausscheidung von 4,41 mg/g Krea am 4. Tag vorausgegangen war, nimmt die Oxotsäure am 6. Tag von 5,12 mg/g Krea über 7,62 mg/g Krea bis auf ihren gleichzeitigen Spitzenwert von 9,44 mg/g Krea am 8. Tag zu. Während der letzten 4 Versuchstage nähert sich die Ausscheidung schwankend zwischen 6,64 und 7,97 mg/g Krea am 9. und 10. Tag dem niedrigsten Wert von 4,82 mg/g Krea

am 11.Tag. Die Messung des letzten Tages ergab dann wieder 5,28 mg/g Krea (siehe Abb.26a).

Versuchsperson III: Die Harnsäureausscheidung im Urin beginnt hier am ersten Tag nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 bereits mit einem Wert von 4,62 mg/g Krea, sinkt am einnahmefreien 2. Tag prompt auf 0,99 mg/g Krea ab und hat am 3. Tag nach Gabe der 2. Tablette schon wieder 10,0 mg/g Krea erreicht. Von dem Wert 12,92 mg/g Krea am 4. Tag sinkt die Ausscheidungsquote nochmals am 5. Tag auf 8,52 mg/g Krea und steigt von da an über 14,80 mg/g Krea und ein Plateau bei 11,68 bzw. 11,34 mg/g Krea am 7. und 8. Tag auf 22,76 mg/g Krea am 9. Tag. Über 24,19 mg/g Krea wird am 11.Tag endlich die Spitzenausscheidung dieser Kurve mit 26,55 mg/g Krea erreicht. Der letzte Wert des 12. Tages liegt immer noch bei 24,79 mg/g Krea (siehe Abb.27a).

Versuchsperson IV: Unter der Wirkung der ersten Allopurinol 300 Tablette werden von dieser Vp am ersten Tag 3,70 mg/g Krea ausgeschieden. Dieser Wert sinkt am Allopurinol freien 2. Tag auf 1,29 mg/g Krea und steigt am 3. Tag nach Gabe der 2. Allopurinol 300 wieder auf 4,94 mg/g Krea. Der Anstieg setzt sich weiter fort über 9,94 mg/g Krea auf 17,13 mg/g Krea am 5.Tag. Nach einem nochmaligen kurzen Absinken auf 15,79 bzw. 13,34 mg/g Krea am 6. und 7. Tag werden die Spitzenwerte dieser Ausscheidungskurve am 8. und 9. Tag mit 18,31 und 18,41 mg/g Krea erreicht. An einen Zwischenwert von 14,12 mg/g Krea schließen sich die Endwerte der beiden letzten Tage mit 17,81 und 17,72 mg/g Krea an (siehe Abb.28a).

Versuchsperson V: Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 wird im Urin dieser Wp bereits eine Harnsäurekonzentration von 1,71 mg/g Krea gemessen, die am einnahmefreien 2. Tag wieder auf 0,27 mg/g Krea gesunken ist und am 3. Tag nach der 2. Tablette 3,12 mg/g Krea erreicht. Von da an erfolgt über 3,85 und 3,79 mg/g Krea ein weiterer Anstieg bis auf 4,23 mg/g Krea am 6. Tag und 4,79 mg/g Krea am 8. Tag. Der dazwischen liegende Wert des 7. Tages liegt mit 2,75 mg/g Krea wesentlich niedriger und auch am 9. Tag zeigt sich mit 3,68 mg/g Krea eine Konzentrationssenkung in der Kurve, die im Verlauf der nächsten 3 Tage aber nochmals eine kontinuierliche Zunahme der Harnsäureausscheidung aufweist. Über die Werte von 5,29 mg/g Krea und 5,47 mg/g Krea am 10. und 11. Tag wird der Endwert und gleichzeitige Spitzenwert dieser Kurve mit 5,83 mg/g Krea erreicht (siehe Abb.29a).

Mittelwert:

Die Urin-Harnsäure-Ausscheidung betrug am ersten Tag unter Wirkung von Allopurinol 300 im Durchschnitt 2,79 mg/g Krea, sank am Allopurinol freien 2. Tag auf 0,84 mg/g Krea und stieg nach Einnahme der 2. Tablette am 3. Tag wieder auf 4,61 mg/g Krea an. Diese starke Anstiegstendenz setzt sich auch an den folgenden Tagen fort, wobei am 6. Tag bereits 10,79 mg/g Krea und am 8. Tag 11,46 mg/g Krea erreicht wurden. In den letzten 4 Tagen bewegte sich der Durchschnitt der Harnsäureausscheidung gleichbleibend hoch zwischen den Eckwerten 12,08 und 12,87 mg/g Krea. Der letzte Wert des 12. Tages beträgt 12,71 mg/g Krea (siehe Abb.30a).

b) Verhalten unter Allopurinol retard 300

Versuchsperson I: Zu Beginn der Allopurinol retard Einnahme fällt die Orotsäure von 0,98 mg/g Krea am ersten Tag auf 0,48 mg/g Krea am 2. Tag ab und steigt am 3. Tag wieder auf 1,42 mg/g Krea und weiter auf 4,32 mg/g Krea am 4. Tag. Diesem ersten Gipfel folgt von einem etwas niedrigeren Wert von 2,25 mg/g Krea am 5. Tag aus ein langsamer Anstieg über 2,98 und 3,97 mg/g Krea am 7. Tag bis auf 5,73 mg/g Krea am 8. und 5,79 mg/g Krea am 10. Tag. Dazwischen liegt noch einmal eine Abwärtsschwankung auf 4,93 mg/g Krea am 9. Tag und auch die Ausscheidung des 11. Tages zeigt mit 5,17 mg/g Krea einen niedrigeren Wert bevor am letzten Tag der höchste Orotsäurewert von 7,64 mg/g Krea gemessen wurde (siehe Abb. 25b).

Versuchsperson II: Unter der Allopurinol retard Medikation beginnt die Orotsäureausscheidung am ersten Tag bei 0,17 mg/g Krea, sinkt am einnahmefreien 2. Tag auf unmeßbar niedrige Werte und erreicht auch nach Einnahme der 2. Tablette Allopurinol retard am 3. Tag 0,20 mg/g Krea. In den nächsten 3 Tagen erfolgt eine Zunahme von 1,15 mg/g Krea am 4. Tag über 2,53 mg/g Krea auf den zugleich höchsten Wert dieser Kurve von 3,29 mg/g Krea am 6. Tag. Danach sinkt die Ausscheidung über 2,56 und 1,73 mg/g Krea am 7. und 8. Tag auf einen neuen Tiefpunkt von 1,0 mg/g Krea und erreicht nach einem neuerlichen Anstieg auf 1,73 und 1,81 mg/g Krea am 10. und 11. Tag den Endwert von 3,11 mg/g Krea am 12. Tag (siehe Abb. 26a).

Versuchsperson III: Nach der ersten Allopurinol retard Gabe liegt auch hier die Orotsäureausscheidung am ersten Tag mit 1,17 mg/g Krea wesentlich unter den vergleichbaren Wert der Allopurinol 300 Phase. Auch hier wie dort geht am einnahme-

freien 2. Tag die Konzentration zuerst wieder bis 0,47 mg/g Krea zurück und steigt dann endgültig über 1,90 mg/g Krea am 3. Tag kontinuierlich an auf 2,13 und 5,06 mg/g Krea und noch weiter bis auf 11,52 mg/g Krea am 6. Tag. Mit diesem Wert ist gleichzeitig der höchste Wert dieser ganzen Allopurinol retard Einnahmephase erreicht. Die Konzentrationen der nächsten Tage pendeln zwischen 7,42 mg/g Krea am 7. und 9. Tag und 6,16 bzw. 6,33 mg/g Krea am 8. und 10. Tag. Am 11. Tag erreicht die Harnsäureausscheidung nochmals einen Gipfel von 9,29 mg/g Krea und ist in ihrem letzten Wert bereits wieder auf 5,78 mg/g Krea gesunken (siehe Abb.27b).

Versuchsperson IV: Nach Gabe der ersten Allopurinol retard Tablette werden am ersten Tag 2,0 mg/g Krea, am 2. Tag 1,13 mg/g Krea und nach neuerlicher Allopurinolgabe am 3. Tag 4,66 mg/g Krea ausgeschieden. Von 8,41 mg/g Krea am 5. Tag aus erfolgt ein sehr langsamer Anstieg über 8,59 und 8,66 mg/g Krea auf 9,97 mg/g Krea am 7. Tag. Nach einem kurzen Zwischenabfall auf 8,45 mg/g Krea folgt nun ein massiver Anstieg auf 15,44 mg/g Krea am 9. und 16,39 mg/g Krea am 10. Tag. Mit diesem Wert wurde gleichzeitig die Spitzenausscheidung während dieser Phase erreicht, da die Harnsäurewerte der letzten 2 Tage nur mehr 11,28 und 14,30 mg/g Krea betragen (siehe Abb.28b).

Versuchsperson V: Die Harnsäureausscheidung am ersten Tag der Allopurinol retard Einnahmephase liegt mit 0,95 mg/g Krea auch bei dieser Vp wesentlich niedriger als der Vergleichswert der Allopurinol 300 Kurve. Für steigt diese Konzentration trotz Einnahmefreiheit am 2. Tag auf 1,06 mg/g Krea und erreicht am 3. Tag nach der 2. Allopurinol retard Tablette 1,64 mg/g Krea. Am 4. Tag werden dann allerdings nur 0,85 mg/g Krea und am 5. Tag 0,72 mg/g Krea ausgeschieden. Die

höchsten Werte dieser Allopurinol retard Kurve werden dann bereits am 6. und 7. Tag mit 2,35 und 2,76 mg/g Krea erreicht. Die Ausscheidungsquoten der darauf folgenden Tage pendeln bis zum Schluß zwischen den Konzentrationen von 1,75 und 1,71 mg/g Krea am 8. und 10.Tag, sowie 1,42 und 1,39 mg/g Krea am 9. und 11.Tag. Der letzte Wert vom 12. Versuchstag liegt bei 1,46 mg/g Krea (siehe Abb.29b).

Mittelwert:

Auch unter Allopurinol retard ließ sich also eine starke Zunahme der Harnsäureausscheidung feststellen. Vom Ausgangswert 1,05 mg/g Krea sank die Konzentration am einnahmefreien 2. Tag auf 0,78 mg/g Krea und war am 3. Tag bereits wieder auf 1,96 mg/g Krea angestiegen. Diese Tendenz setzte sich, wie schon unter Allopurinol 300, allerdings weniger steil, in den folgenden Tagen fort auf 3,37 und 3,63 mg/g Krea am 4. und 5. Tag. Ebenso pendelte sich in den letzten 4 Tagen die Ausscheidung auf Werte um die 6 mg/g Krea ein, wobei am letzten Tag 6,46 mg/g Krea als durchschnittliche Ausscheidung errechnet wurde (siehe Abb.30b).

Tab. 1:

Zusammensetzung der Formeldiät

Nährstoff	%	2000		2500		3000		Nährstoffquelle
		g	kcal	g	kcal	g	kcal	
Eiweiß	15	73,2	300,0	91,5	375,0	109,8	450,0	Magermilchsprühpulver (MMSp)
Kohlenhydrate	55	104,2	427,4	130,3	534,3	156,3	641,1	MMSp Maltodextrin total
		164,0	672,0	205,0	840,7	266,0	1068,3	
		268,2	1100,0	335,3	1375,0	422,3	1650,0	
Fett	30	1,6	15,0	2,0	18,7	2,4	22,5	MMSp Lipioöl total
		62,8	569,0	78,3	731,3	94,2	877,5	
		64,4	600,0	80,3	750,0	96,6	900,0	
MMSp		221,8	942,4	277,3	1088,0	332,7	1313,5	
Maltodextrin		172,2	672,8	215,3	860,7	266,3	1060,0	
Lipio-öl		57,0	504,0	70,4	732,3	84,1	877,5	
Elektrolyte								

Tab. 2: Serum-Uxipurinol-Messwerte (µg/ml) unter Einnahme von a) Allopurinol 300 bzw. b) Allopurinol retard

a) Allopurinol 300

Probe: 1(0-Wert)2(5 Std.)3(8 Std.)4(12 Std.)5(24 Std.)6(36 Std.)7(48 Std.)8(5. Tag)9(9. Tag)10(13. Tag)

Vp I	0,5	6,4	5,1	4,8	3,9	2,9	2,2	9,3	19,0	9,9
Vp II	0,5	5,2	4,5	3,9	4,1	3,0	2,9	9,5	15,9	12,2
Vp III	0,5	5,0	5,2	4,8	3,5	2,2	2,2	7,4	10,7	11,8
Vp IV	0,5	5,0	4,5	4,6	4,5	2,7	2,7	6,7	14,3	9,4
Vp V	0,5	4,6	4,0	3,3	2,7	1,5	1,5	5,7	6,5	6,6

b) Allopurinol retard

Probe: 1(0-Wert)2(5 Std.)3(8 Std.)4(12 Std.)5(24 Std.)6(36 Std.)7(48 Std.)8(5. Tag)9(9. Tag)10(13. Tag)

Vp I	0,5	2,4	2,2	2,5	1,9	1,7	1,4	7,1	8,9	8,4
Vp II	0,5	0,8	0,8	0,9	0,9	0,6	0,7	6,3	7,0	6,9
Vp III	0,5	1,0	2,4	2,3	2,5	1,6	1,6	5,1	6,8	6,7
Vp IV	0,5	2,0	2,8	3,7	3,0	2,1	1,5	6,6	0,5	8,7
Vp V	0,5	1,7	1,9	1,8	2,1	0,9	0,9	3,5	4,9	5,0

$\bar{x}$	0,5	1,74	2,02	2,22	2,08	1,38	1,22	5,72	7,22	7,14
-----------	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Verlauf der Serum - Oxipurinolspiegel unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 - - - - , bzw. (b) Allopurinol retard ———

bei Versuchsperson I (Abb.5) und bei Versuchsperson II (Abb.6)

Abb.5

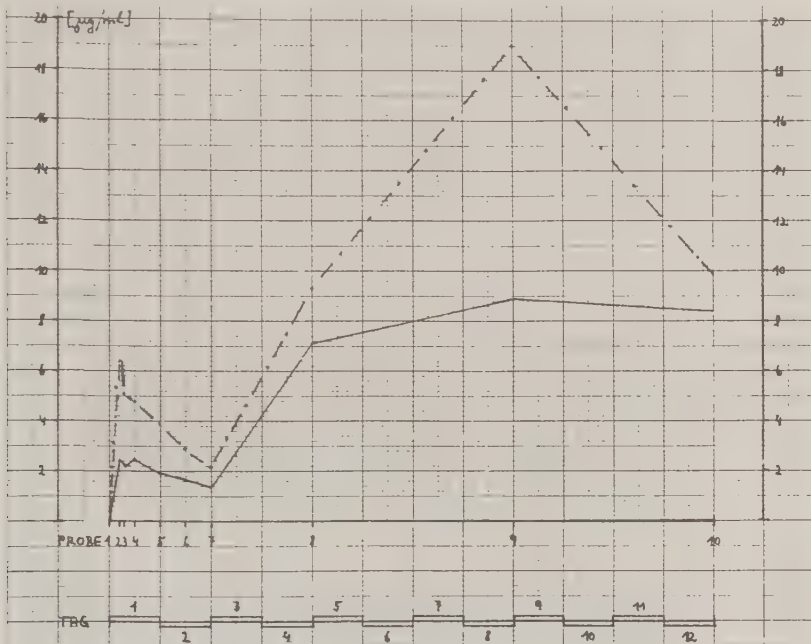
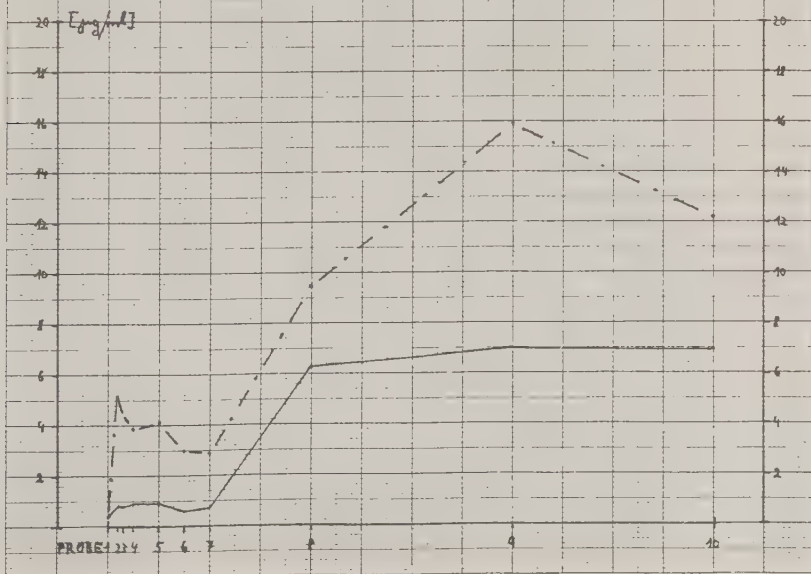


Abb.6



Verlauf der Serum - Oxipurinolspiegel unter Einnahme von :
 (a) Allopurinol 300 - - - - , bzw. (b) Allopurinol retard ———
 bei Versuchsperson III (Abb.7) und bei Versuchsperson IV (Abb.8)

Abb. 7

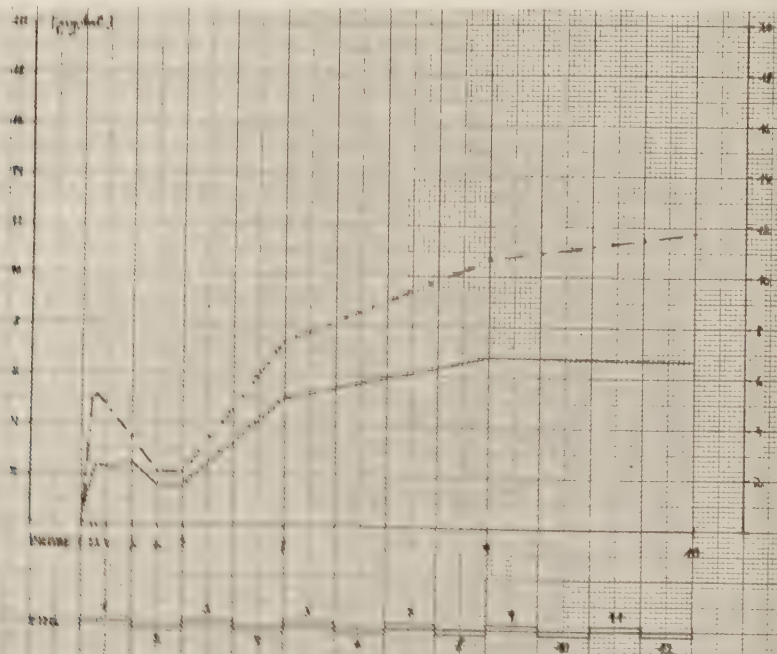
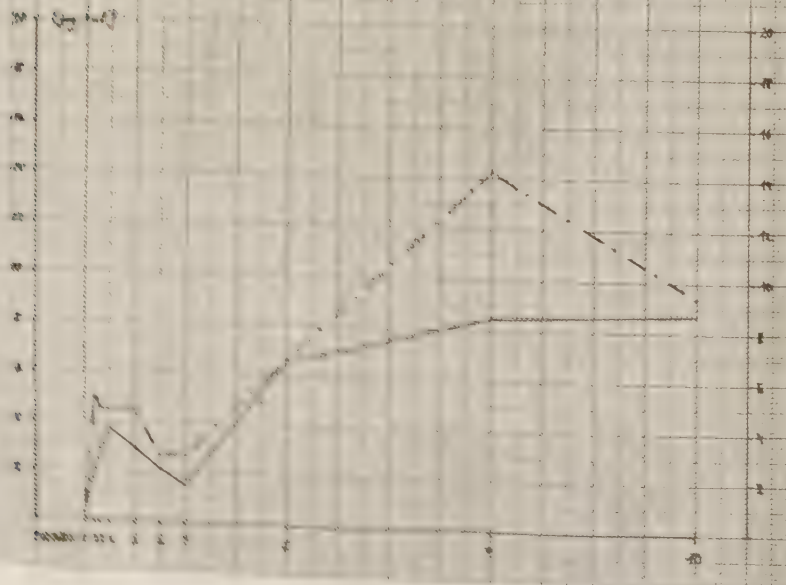


Abb. 8



Verlauf der Serum - Oxipurinolspiegel unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 ---, bzw. (b) Allopurinol retard — bei Versuchsperson V (Abb.9) und den Mittelwerten (Abb.10)

Abb.9

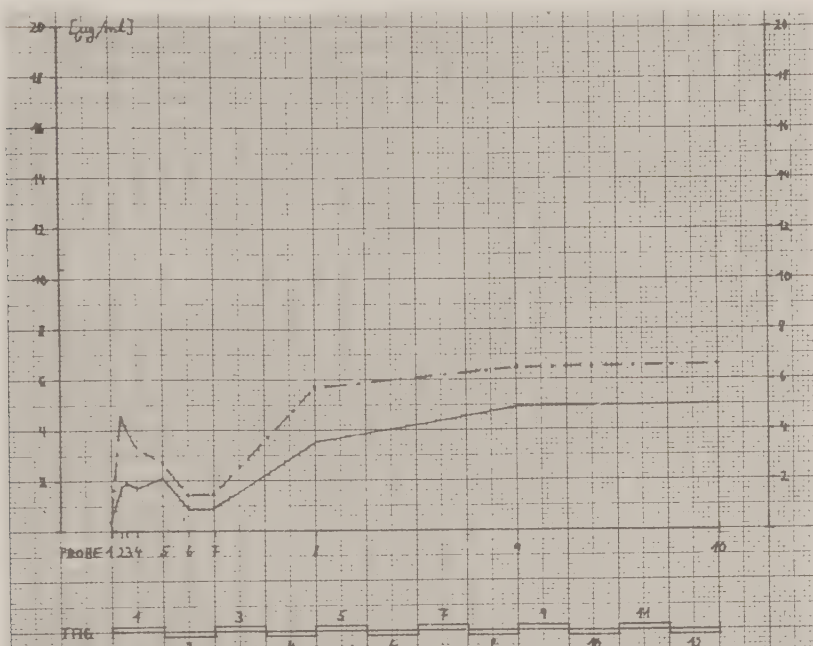
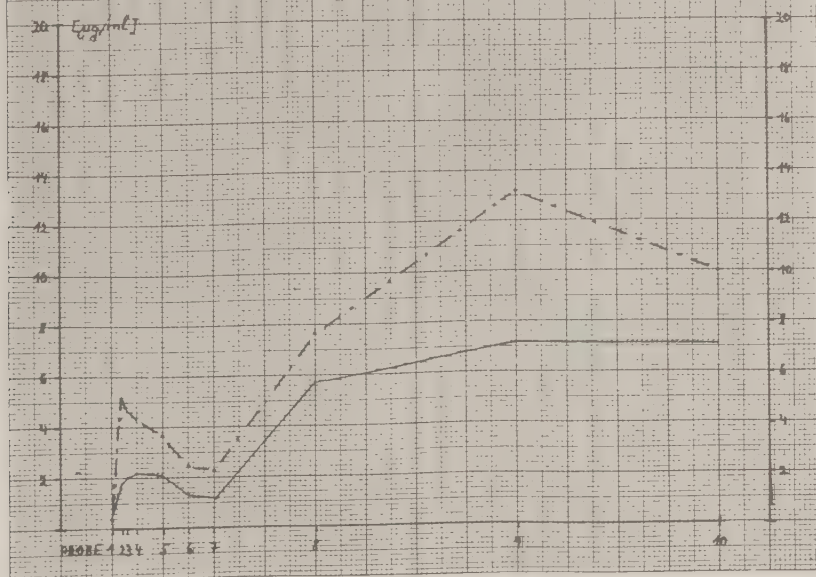


Abb.10



Tab. 3: Serum-Harnsäure-Gesamtwerte (mg/100 ml) unter Einnahme von a) Allopurinol 300, bzw. b) Allopurinol retard

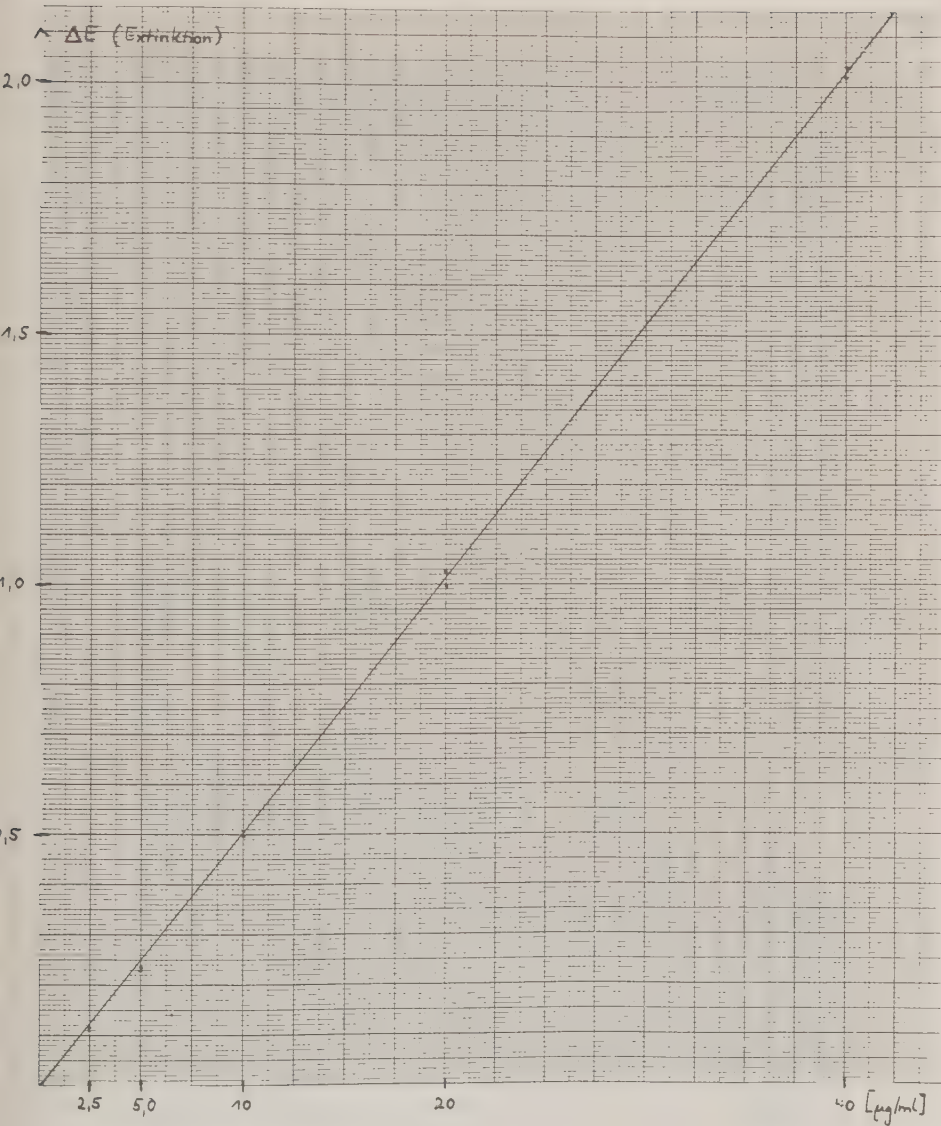
a) Allopurinol 300

Probe: 1 (0-Wert) 2 (5 St.) 3 (8 St.) 4 (12 St.) 5 (24 St.) 6 (36 St.) 7 (48 St.) 8 (5.Tag) 9 (7.Tag) 10 (9.Tag) 11 (11.Tag) 12 (13.Tag)													
Vp I	3,90	4,95	3,30	2,80	3,85	4,85	3,85	2,55	2,85	1,85	1,15	1,85	1,85
Vp II	4,30	4,00	3,40	3,60	3,80	3,50	3,60	2,70	2,20	2,40	2,30	2,10	2,10
Vp III	3,50	2,70	2,80	2,40	2,00	2,40	3,40	2,60	1,80	2,00	1,00	1,90	1,90
Vp IV	4,10	3,30	3,10	2,70	3,20	2,40	3,00	2,90	2,00	1,80	1,60	1,50	1,50
Vp V	4,00	3,10	2,40	2,50	2,10	2,40	2,30	2,10	1,80	1,00	1,70	1,90	1,90
$\bar{x}$	3,96	3,50	3,10	2,80	3,15	3,11	3,67	2,57	1,97	1,93	1,73	1,69	1,69

b) Allopurinol retard

Probe: 1 (0-Wert) 2 (5 St.) 3 (8 St.) 4 (12 St.) 5 (24 St.) 6 (36 St.) 7 (48 St.) 8 (5.Tag) 9 (7.Tag) 10 (9.Tag) 11 (11.Tag) 12 (13.Tag)													
Vp I	4,50	5,70	5,15	4,35	4,35	3,15	3,40	3,75	3,85	1,85	2,60	2,30	2,30
Vp II	5,50	5,00	5,00	4,60	4,20	4,30	4,20	3,60	3,10	2,60	2,30	2,00	2,00
Vp III	3,80	3,60	3,00	3,30	3,00	3,00	3,40	3,20	2,40	2,20	2,90	2,40	2,40
Vp IV	3,30	2,80	2,40	2,70	2,70	2,30	3,50	1,90	2,00	1,80	1,90	1,70	1,70
Vp V	3,50	3,10	2,70	3,00	4,30	2,30	3,40	3,20	2,80	2,20	2,00	2,20	2,20
$\bar{x}$	4,12	4,04	3,85	4,50	3,57	3,01	3,58	3,13	2,67	2,13	2,34	2,12	2,12

Abb. 11. Verlauf einer Harnsäure - Eichkurve



Verlauf der Serum - Harnsäurespiegel unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 - - - - , bzw. (b) Allopurinol retard ———
bei Versuchsperson I (Abb.12) und bei Versuchsperson II (Abb.13)

Abb.12

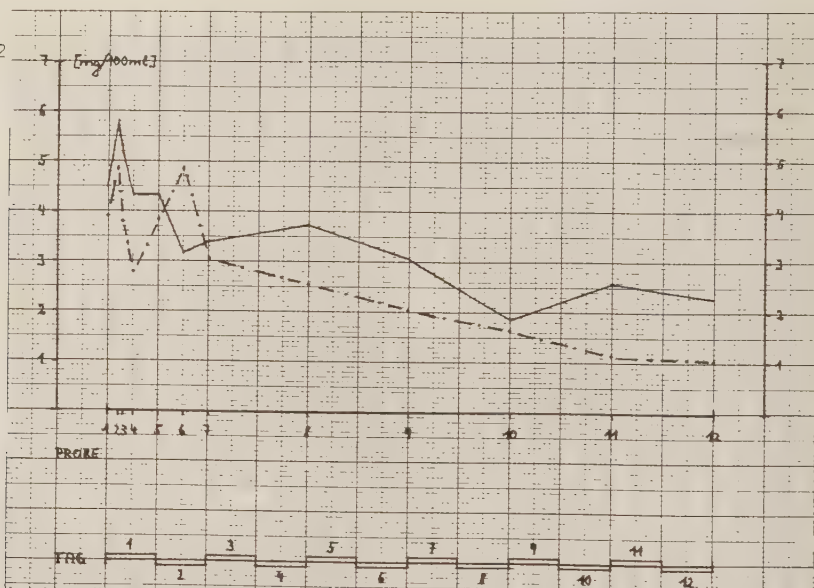
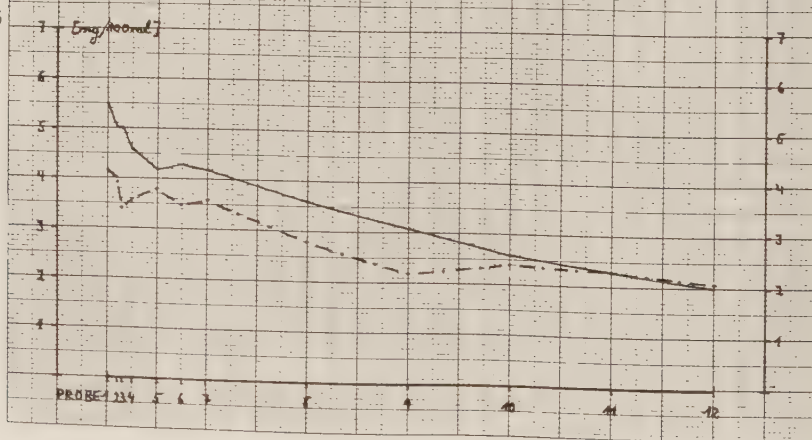


Abb.13



Verlauf der Serum - Harnsäurespiegel unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 - - - - , bzw. (b) Allopurinol retard ———
bei Versuchsperson III (Abb.14) und bei Versuchsperson IV (Abb.15)

Abb.14

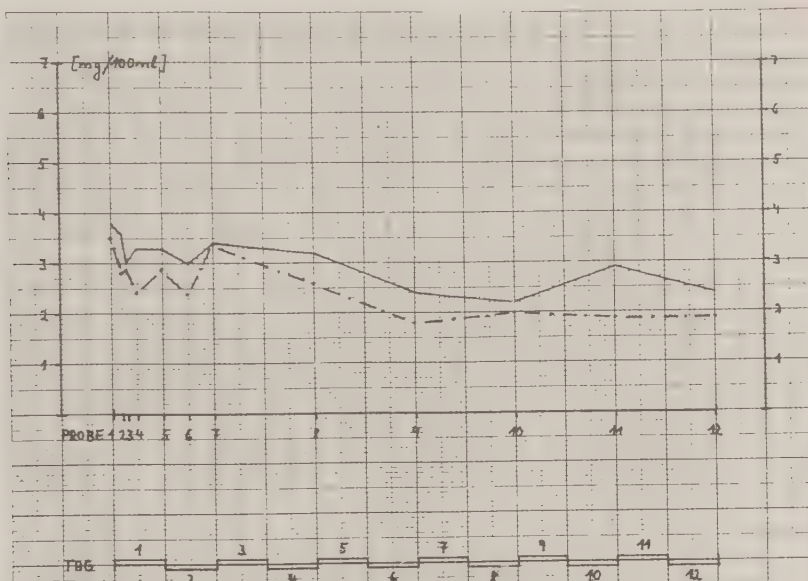
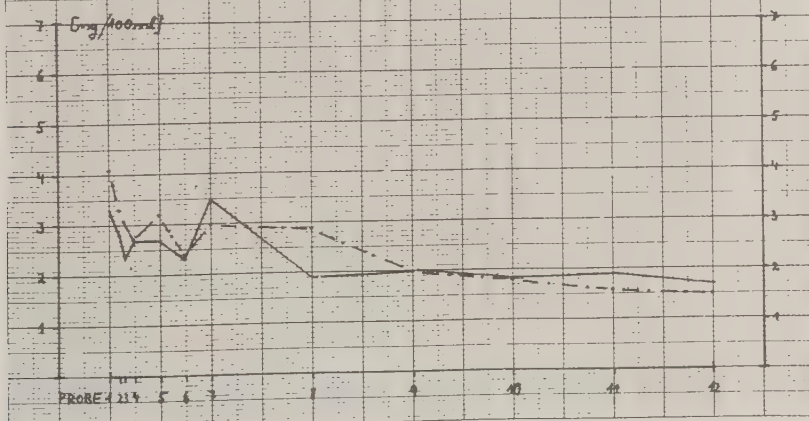


Abb.15



Verlauf der Serum - Harnsäurespiegel unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 - - - - , bzw. (c) Allopurinol retaro ———
bei Versuchsperson V (Abb.16) und den Mittelwerten (Abb.17)

Abb.16

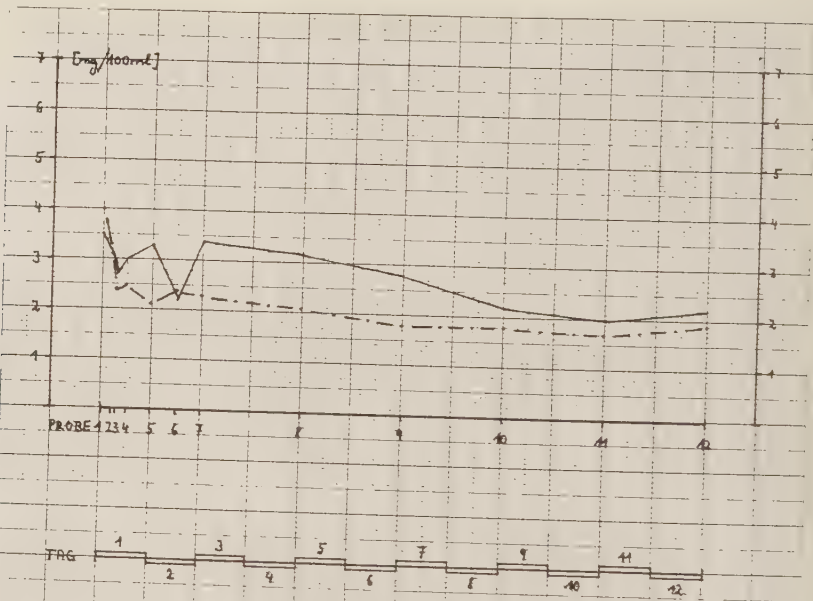
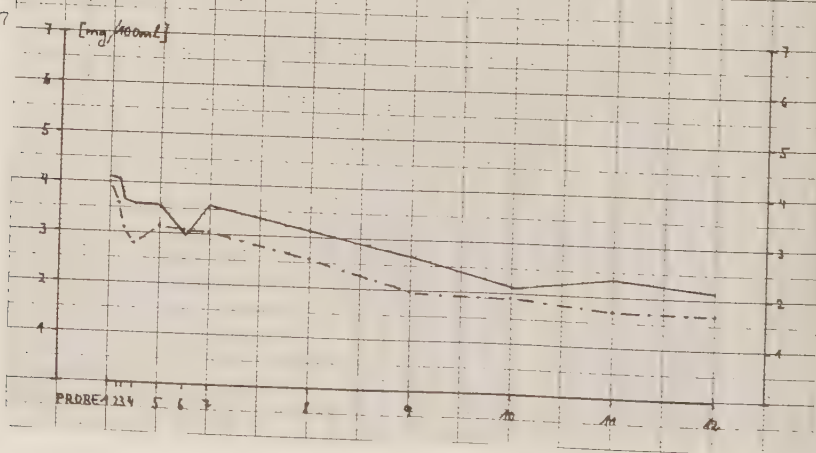


Abb.17



Tab.4: Urin-Harnsäure-Meßwerte (mg/g Krea) unter Einnahme von a) Allopurinol 300 bzw. b) Allopurinol retard

a) Allopurinol 300

Probe: 1el, Tag 2el, Tag 3el, Tag 4el, Tag 5el, Tag 6el, Tag 7el, Tag 8el, Tag 9el, Tag 10el, Tag 11el, Tag 12el, Tag

Vp I	327	90	149	119	110	59	167	65	54	129	69	67
Vp II	205	170	104	100	172	198	155	126	171	122	130	155
Vp III	201	202	251	256	217	133	145	120	120	126	115	139
Vp IV	229	106	195	231	140	121	96	121	125	124	105	99
Vp V	142	70	86	81	49	63	64	55	51	51	71	67

$\bar{x}$	224	141	173	173	130	115	125	101	106	110	100	105
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

b) Allopurinol retard

Probe: 1el, Tag 2el, Tag 3el, Tag 4el, Tag 5el, Tag 6el, Tag 7el, Tag 8el, Tag 9el, Tag 10el, Tag 11el, Tag 12el, Tag

Vp I	425	176	226	157	139	125	95	89	125	107	92	63
Vp II	209	250	200	201	130	204	215	160	170	176	187	182
Vp III	196	124	140	98	116	129	133	131	125	100	98	115
Vp IV	453	204	434	337	238	112	142	149	152	159	139	229
Vp V	122	89	96	73	79	65	65	36	51	52	52	66

$\bar{x}$	224	141	173	173	130	115	125	101	106	110	100	105
-----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Verlauf der Urin - Harnsäureausscheidung unter Einnahme von :
 (a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard
 bei Versuchsperson I (Abb.18) und bei Versuchsperson II (Abb.19)

Abb.18

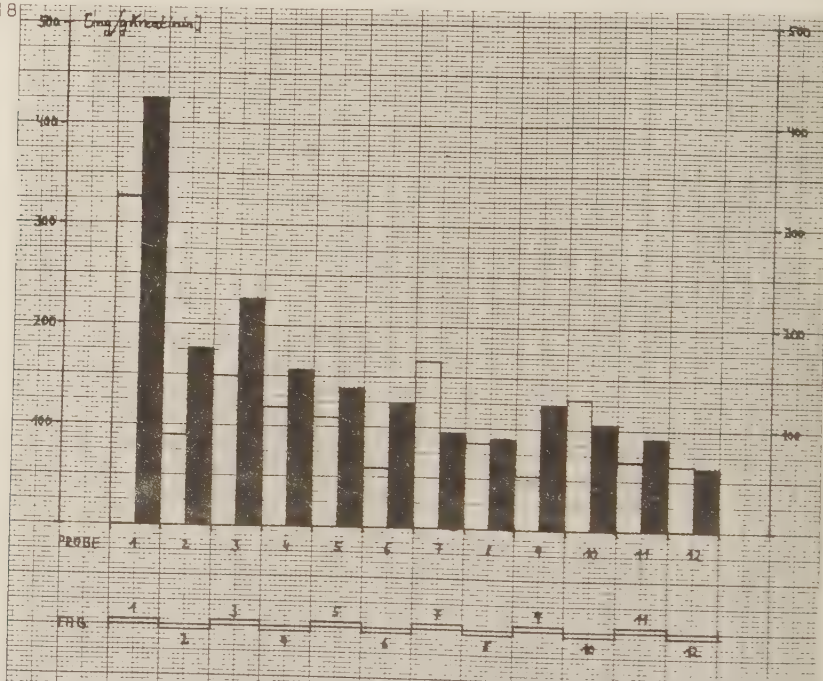
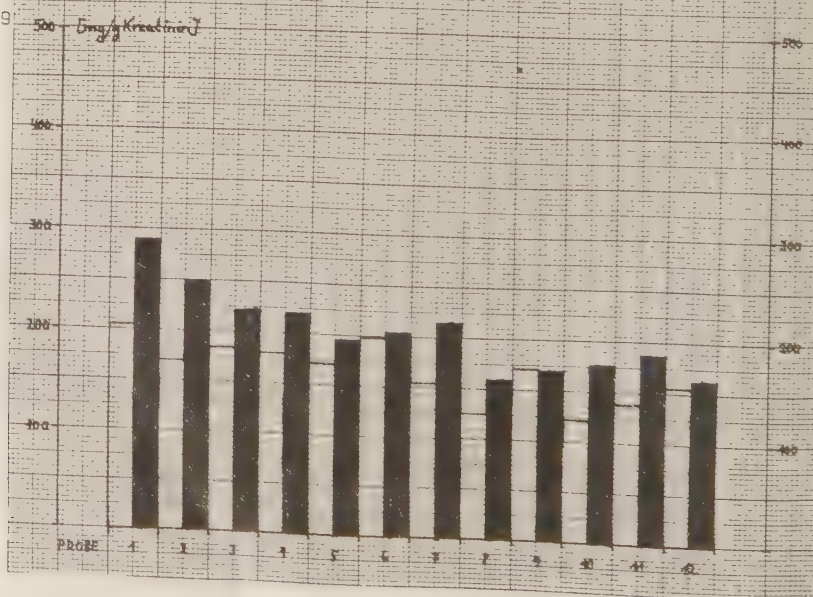


Abb.19



Verlauf der Urin - Harnsäureausscheidung unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard 
bei Versuchsperson III (Abb.20) und bei Versuchsperson IV (Abb.21)

Abb.20

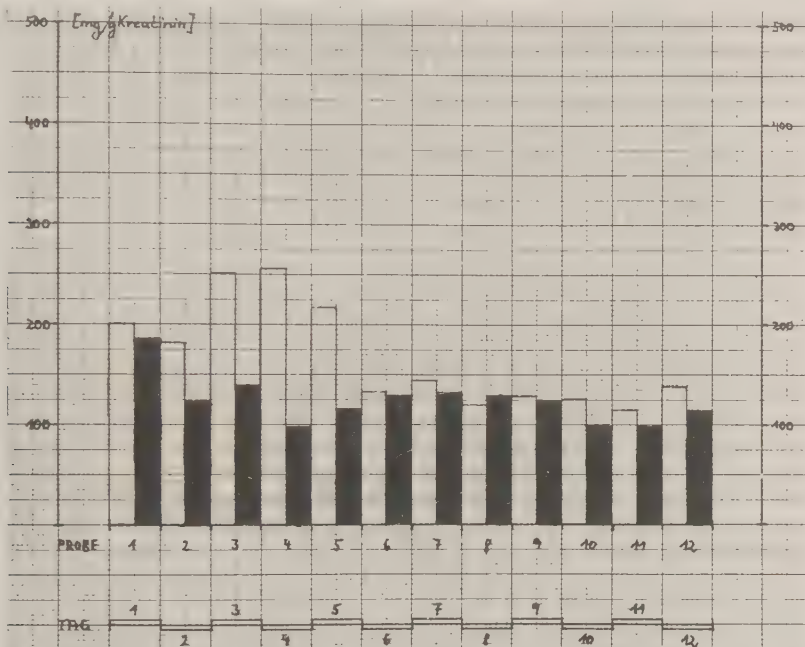
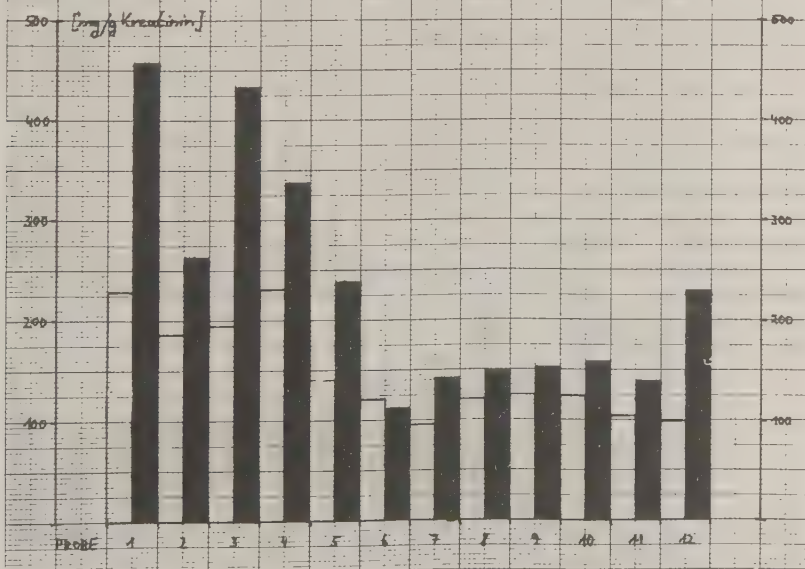


Abb.21



Verlauf der Urin - Harnsäureausscheidung unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard

bei Versuchsperson V (Abb.22) und den Mittelwerten (Abb.23)

Abb.22

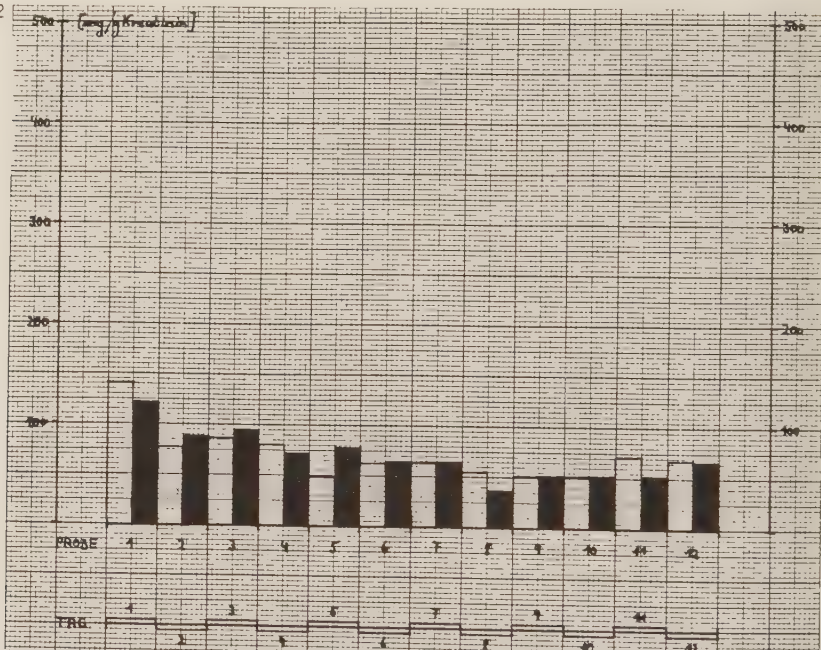
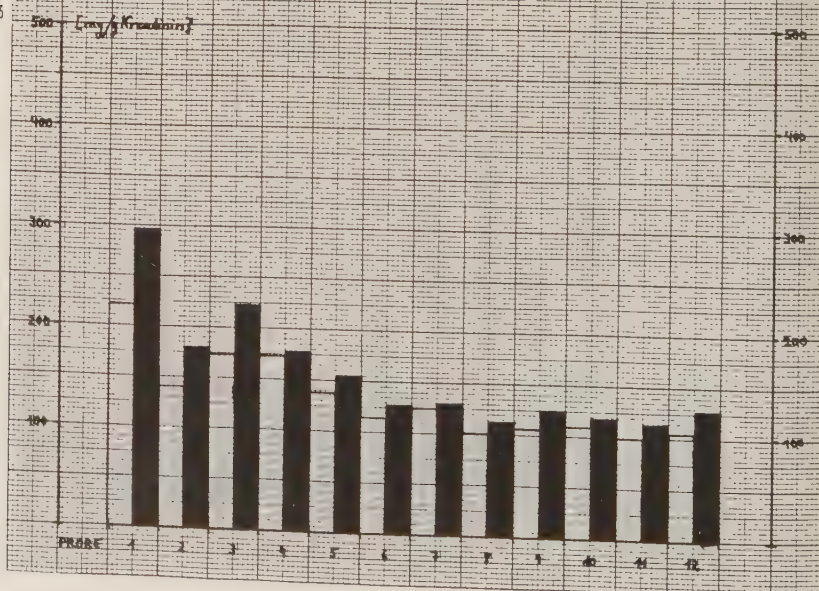


Abb.23



Tab.5: Urin-Urostixure-Werte (mg/g Kree) unter Einnahme von a) Allopurinol 300

bzw. b) Allopurinol retard

a) Allopurinol 300

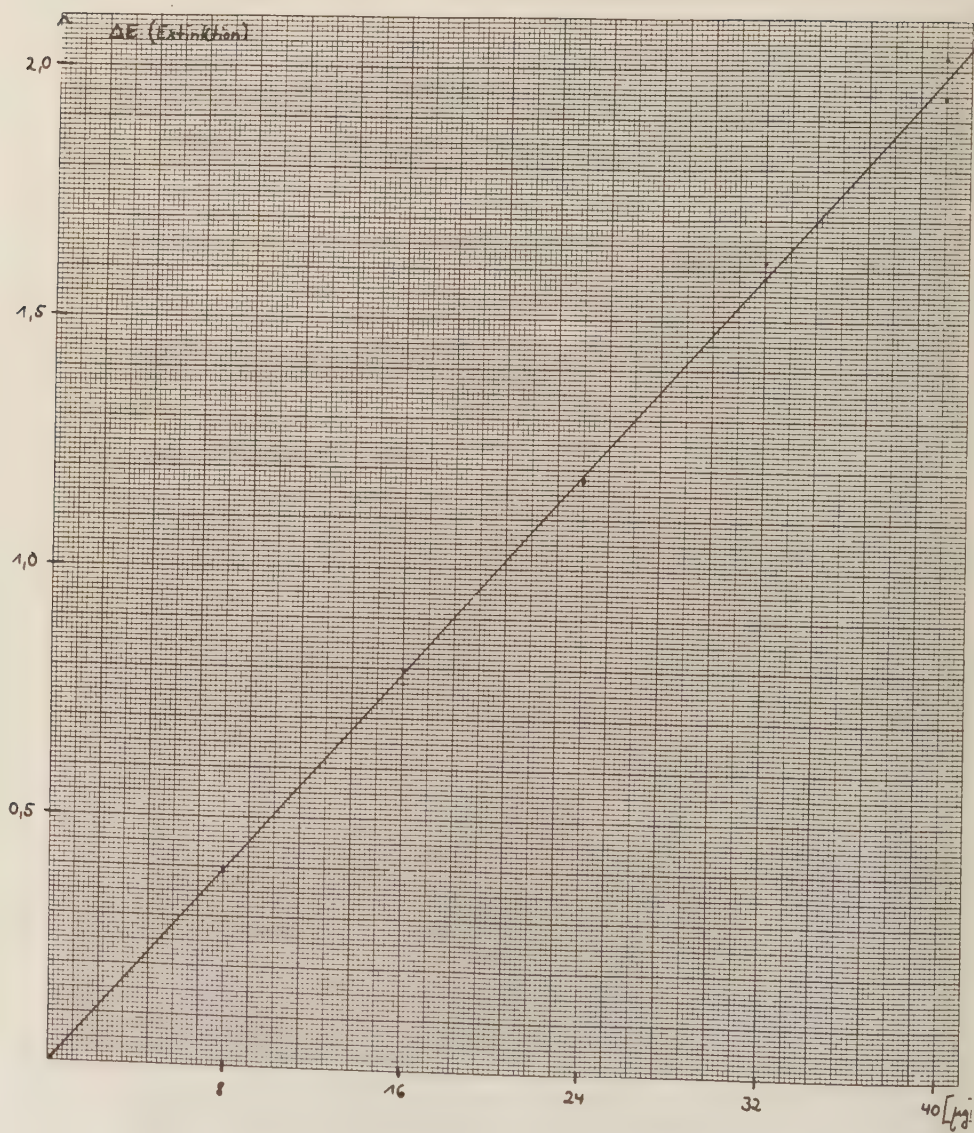
Probe:	1a1, Tag	2a2, Tag	3a3, Tag	4a4, Tag	5a5, Tag	6a6, Tag	7a7, Tag	8a8, Tag	9a9, Tag	10a10, Tag	11a11, Tag	12a12, Tag
Up I	2,61	0,93	2,09	5,37	9,56	14,03	7,78	14,49	9,38	12,76	5,76	8,90
Up II	1,33	0,72	2,12	4,41	3,37	5,12	7,62	8,44	6,64	7,97	4,82	5,28
Up III	4,02	0,99	10,00	12,92	8,52	14,80	11,68	11,34	22,76	24,19	26,55	24,79
Up IV	3,70	1,29	4,94	9,94	17,13	15,79	13,34	18,31	18,41	14,12	17,81	17,72
Up V	1,71	0,27	3,12	3,05	3,79	4,23	2,75	4,79	3,68	5,29	5,47	6,83

K	2,78	0,84	4,61	7,29	8,47	10,79	8,64	11,46	12,17	12,87	12,08	12,71
---	------	------	------	------	------	-------	------	-------	-------	-------	-------	-------

b) Allopurinol retard

Probe:	1b1, Tag	2b2, Tag	3b3, Tag	4b4, Tag	5b5, Tag	6b6, Tag	7b7, Tag	8b8, Tag	9b9, Tag	10b10, Tag	11b11, Tag	12b12, Tag
Up I	0,98	0,48	1,42	4,32	2,25	2,98	3,97	5,73	4,93	5,79	5,17	7,64
Up II	0,17	-	0,20	1,15	2,53	3,29	2,56	1,73	1,00	0,73	1,81	3,11
Up III	1,17	0,47	1,90	2,13	5,06	11,52	7,42	6,16	7,42	6,33	9,29	5,78
Up IV	2,00	1,13	4,66	8,41	8,59	8,66	9,97	8,45	15,44	16,39	11,28	14,30
Up V	0,95	1,06	1,64	0,85	0,72	2,35	2,76	1,75	1,42	1,71	1,39	1,46
K	1,05	0,78	1,96	3,37	3,83	5,76	5,34	4,77	6,04	6,39	5,79	6,46

Abb.24. Verlauf einer Orotsäure - Eichkurve



Verlauf der Urin - Harnsäureausscheidung unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard
 bei Versuchsperson I (Abb.25) und bei Versuchsperson II (Abb.26)

Abb.25

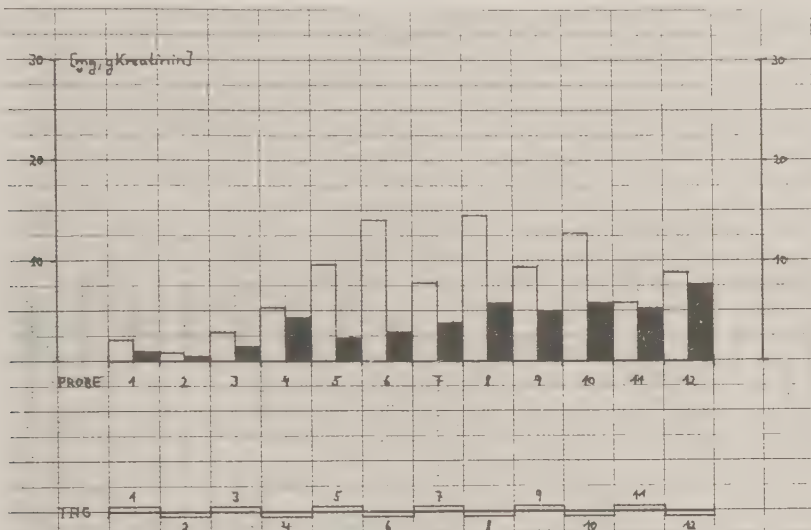
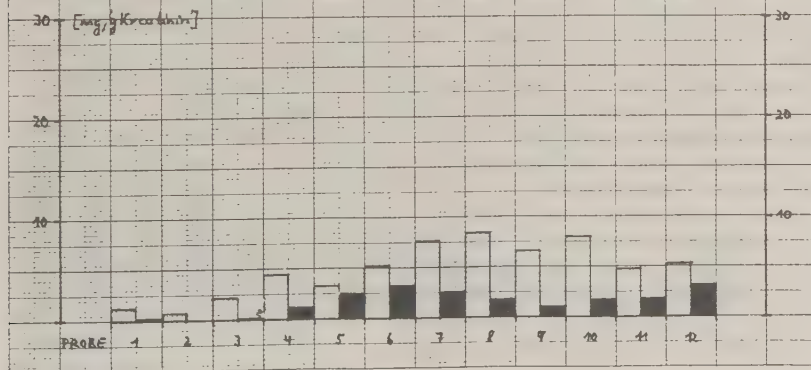


Abb.26



Verlauf der Urin - Harnsäureausscheidung unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard
 bei Versuchsperson III (Abb. 27) und bei Versuchsperson IV (Abb. 28)

Abb. 27

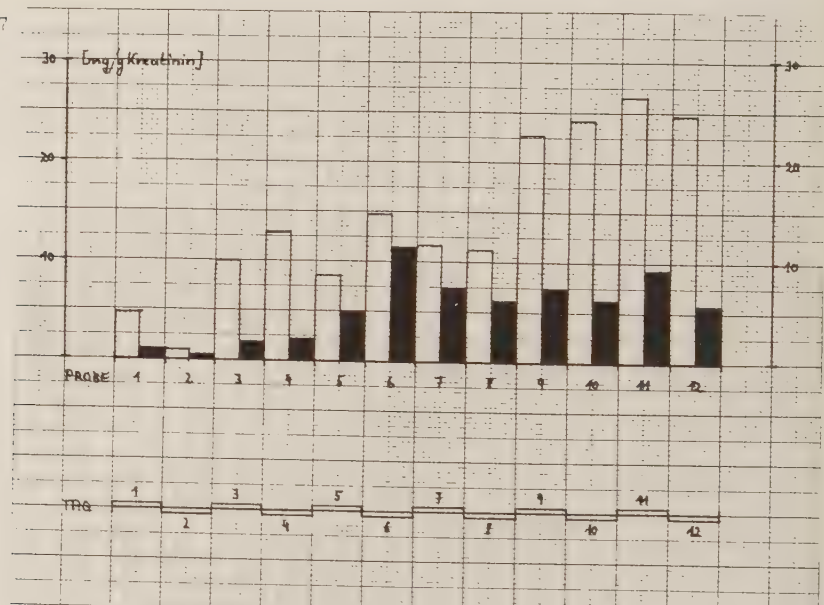
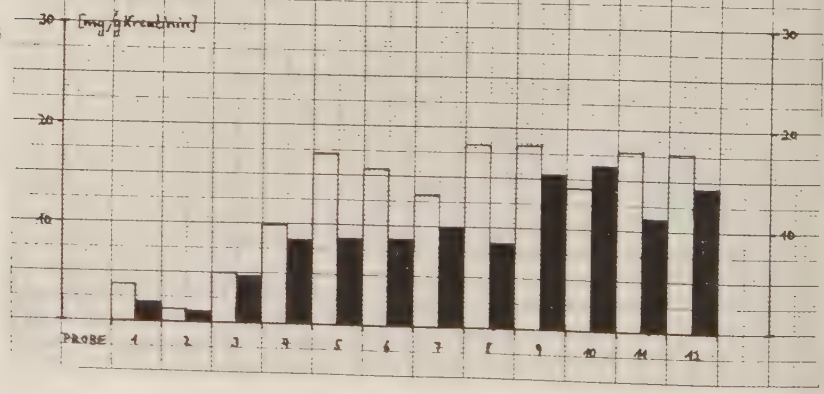


Abb. 28



Verlauf der Urin - Orotsäureausscheidung unter Einnahme von :

(a) Allopurinol 300 , bzw. (b) Allopurinol retard
 bei Versuchsperson V (Abb.29) und den Mittelwerten (Abb.30)

Abb.29

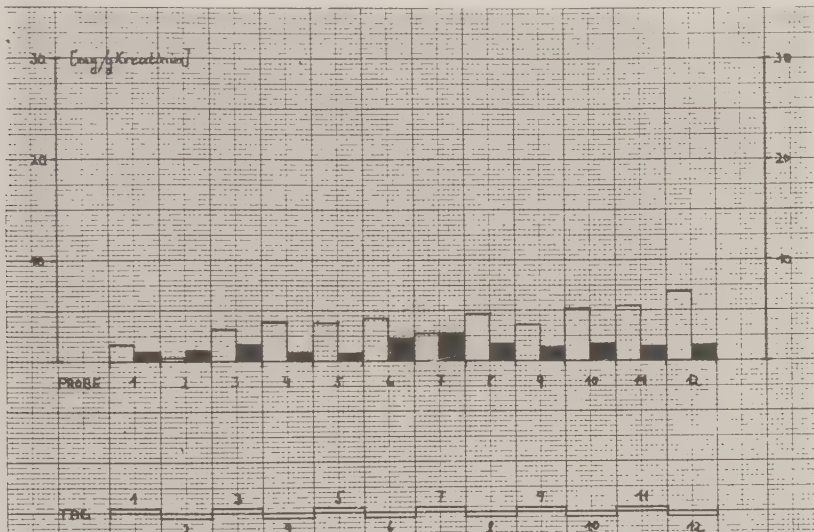
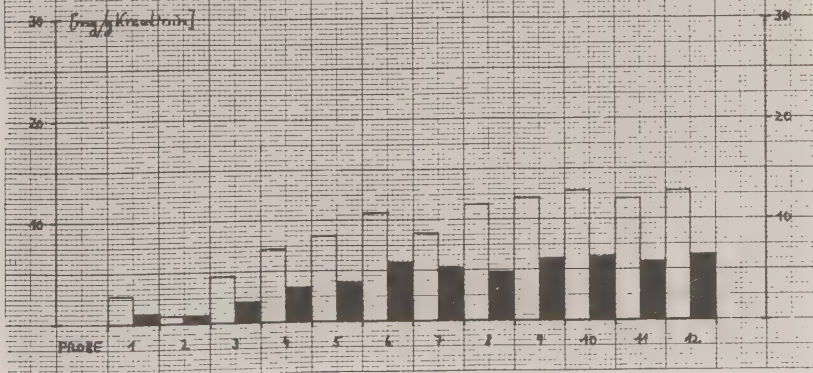


Abb.30



IV. Diskussion

Vergleich: Oxipurinol

Versuchsperson I: Der Leerwert vor Beginn der beiden Perioden liegt unter $0,5 \mu\text{g/ml}$. Während der Allopurinol 300 Medikation liegt der niedrigste Wert bei $2,2 \mu\text{g/ml}$ nach 48 Stunden und unter Allopurinol retard ebenfalls nach 48 Stunden bei $1,4 \mu\text{g/ml}$. Der höchste Wert wird unter Allopurinol 300 am 9. Tag mit $19,0 \mu\text{g/ml}$ und auch unter Allopurinol retard am 9. Tag mit $8,9 \mu\text{g/ml}$ erreicht. Die Serum-Oxipurinolkonzentration liegt in allen Proben der Allopurinol 300 Phase über denen der Allopurinol retard Phase.

Versuchsperson II: Auch hier beginnen beide Phasen mit einem Leerwert kleiner als $0,5 \mu\text{g/ml}$. Der niedrigste Wert der Allopurinol 300 Periode ist der 48 Stundenwert mit $2,3 \mu\text{g/ml}$ und während der Allopurinol Phase der 36-Stundenwert mit $0,6 \mu\text{g/ml}$. Die Spitzenwerte werden auch hier jeweils am 9. Tag mit $15,9 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol 300 und mit $7,0 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol retard verzeichnet. Auch bei dieser Vp liegen alle gemessenen Serum-Oxipurinolwerte der Allopurinol 300 Werte über denen der Allopurinol retard Periode.

Versuchsperson III: Beide Kurven beginnen wieder mit einem Leerwert unter $0,5 \mu\text{g/ml}$. Die niedrigsten Oxipurinolkonzentrationen liegen unter Allopurinol 300 bei $2,2 \mu\text{g/ml}$ in der 36- und 48-Stundenprobe und unter Allopurinol retard bei $1,6 \mu\text{g/ml}$ ebenfalls in der 36- und 48-Stundenprobe. Die höchste Serum-Oxipurinolkonzentration wurde in der Allopurinol 300 Phase am 13. Tag mit $11,5 \mu\text{g/ml}$ und in der Allopurinol retard Phase am 9. Tag mit $6,3 \mu\text{g/ml}$ gemessen. Unter der

Wirkung von Allopurinol 300 liegt die Serum-Oxipurinolkurve auch hier in allen Punkten über der Allopurinol retard Kurve.

Versuchsperson IV: Der Beginn beider Serum-Oxipurinol-Verlaufskurven liegt auch bei Vp IV unter einem Meßwert von $0,5 \mu\text{g/ml}$. Die niedrigsten Konzentrationen nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 sind der 36- und 48-Stundenwert mit $2,7 \mu\text{g/ml}$ und nach Allopurinol-retard Einnahme der 48-Stundenwert mit $1,5 \mu\text{g/ml}$. Die Spitzenkonzentrationen werden unter Allopurinol 300 am 9. Tag mit $14,3 \mu\text{g/ml}$ und unter Allopurinol retard am 13. Tag mit $8,7 \mu\text{g/ml}$ erreicht. Wie bei allen vorhergehenden Versuchspersonen erreicht auch hier das Serum-Oxipurinol während der Einnahme von Allopurinol retard keine so hohen Konzentrationen wie unter Allopurinol 300.

Versuchsperson V: Nach einem Leerwert von weniger als $0,5 \mu\text{g/ml}$ zu Anfang beider Versuchsperioden liegt der niedrigste Wert nach Einnahme von Allopurinol 300 bei $1,5 \mu\text{g/ml}$ im 36- und 48-Stundenwert und nach Allopurinol retard Einnahme ebenfalls nach 36- und 48 Stunden bei $0,9 \mu\text{g/ml}$. Die höchste Oxipurinolkonzentration während beider Perioden wird jeweils am 13. Tage erreicht und zwar unter Allopurinol 300 mit $6,5 \mu\text{g/ml}$ und unter Allopurinol retard mit $5,0 \mu\text{g/ml}$. Die Serum-Oxipurinolkonzentration liegt während der Allopurinol 300 Medikation in allen Proben höher als während der Allopurinol retard Phase.

Mittelwert:

Die Serum-Oxipurinol-Werte vor Beginn jeder Oxipurinol

Medikation liegen also unter $0,5 \mu\text{g/ml}$. Nach Einnahme einer einzelnen Tablette werden jeweils nach 8 Stunden die durchschnittlich tiefsten Werte von $2,30 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol 300 und $1,22 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol retard verzeichnet. Der im Mittel höchste Wert von $13,22 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol 300 bzw. $7,22 \mu\text{g/ml}$ unter Allopurinol retard wurde jeweils für den 9. Tag errechnet. Wie bereits bei jeder einzelnen Versuchsperson erwähnt, liegen selbstverständlich auch im Durchschnitt sämtliche Oxipurinolkonzentrationen der Allopurinol 300 Reihe höher als die unter Allopurinol retard erzielten.

Vergleich: Serum-Harnsäure

Versuchsperson I: Der Ausgangspunkt beider Kurven in der ersten Probe vor Einnahmebeginn ist naturgemäß verschieden. Die Allopurinol 300 Phase beginnt mit einer Harnsäurekonzentration von $3,90 \text{ mg/100 ml}$ und die Allopurinol retard Phase mit einem höheren Wert von $4,50 \text{ mg/100 ml}$. Die höchsten Punkte der Allopurinol 300 Kurve liegen 5 und 36 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme bei jeweils $4,85 \text{ mg/100 ml}$ und in der Allopurinol retard Kurve nach 5 Stunden bei $5,70 \text{ mg/100 ml}$. Die niedrigste Harnsäurekonzentration wurde unter Allopurinol 300 mit $1,05 \text{ mg/100 ml}$ am 13. Tag und unter Allopurinol retard mit $1,85 \text{ mg/100 ml}$ am 9. Tag gemessen. Insgesamt läßt sich sagen, daß alle Werte der Allopurinol 300 Kurve unter denen der Allopurinol retard Kurve liegen mit Ausnahme der 36-Stundenprobe, die in der Allopurinol 300 Phase $4,85 \text{ mg/100 ml}$ und während der Allopurinol retard Phase $3,15 \text{ mg/100 ml}$ beinhaltet.

Versuchsperson II: Wie bei Vp I ist auch bei dieser Versuchsperson der Initialwert der Allopurinol 300 Periode mit 4,30 mg/100 ml niedriger als der der Allopurinol retard Phase mit 5,50 mg/100 ml. Beide Werte sind allerdings auch die Spitzenwerte ihrer jeweiligen Kurve, da nach Medikationsbeginn als nächsthöhere Werte unter Allopurinol 300 nur 4,0 mg/100 ml nach 5 Stunden und mit Allopurinol retard 5,5 mg/100 ml nach 5 und 8 Stunden gemessen wurden. Die niedrigsten Harnsäurekonzentrationen wurden jeweils am 13. Tag mit 2,10 mg/100 ml unter Allopurinol 300 und mit 2,0 mg/100 ml unter Allopurinol retard erreicht. Damit ergibt sich auch gleich eine Überschneidung beider Kurven am 11. Tag bei einem Wert von 2,30 mg/100 ml in den Parallelproben beider Perioden. Ansonsten liegt im Verlauf zwischen Leerwert bis einschließlich 10. Tag die Allopurinol 300 Kurve in allen Punkten unter der Allopurinol retard Kurve.

Versuchsperson III: Hier ist der Unterschied in den Anfangswerten mit 3,50 mg/100 ml zu Beginn der Allopurinol 300 Phase und 3,80 mg/100 ml vor Allopurinol retard Einnahme zwar auch vorhanden, aber nicht so groß. Wie bereits im vorhergehenden Fall beinhalten diese beiden Initialproben gleichzeitig auch die höchste Harnsäurekonzentration ihrer jeweiligen Kurve. Die höchsten Werte unter Medikamenteneinfluß liegen in der Allopurinol 300 Phase bei 3,4 mg/100 ml nach 48 Stunden und unter Allopurinol retard bei 3,6 mg/100 ml nach 5 Stunden. Die niedrigste Serumkonzentration wurde unter Allopurinol 300 am 7. Tag mit 1,8 mg/100 ml und unter Allopurinol retard am 9. Tag mit 2,2 mg/100 ml erreicht. Bis auf einen gemeinsamen 48-Stundenwert von 3,4 mg/100 ml liegen auch bei Vp III sämtliche Serum-Harnsäurewerte der Allopurinol 300 Phase unter denen der Allopurinol retard Phase.

Versuchsperson IV: Im Unterschied zu den bisherigen Serum-Harnsäureverläufen beginnt diesmal die Allopurinol 300 Phase mit dem höheren Initialwert von 4,10 mg/100 ml gegenüber 3,3 mg/100 ml der Allopurinol retard Periode. Im Falle der Allopurinol 300 Kurve sind diese 4,10 mg/100 ml auch gleichzeitig der Spitzenwert, da der nächsthöhere Wert 5 Stunden nach der ersten Tablette Allopurinol 300 nur noch 3,3 mg/100 ml beträgt. Der Initialwert der Allopurinol retard Kurve hingegen wird 48 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme noch einmal überschritten mit einem Wert von 3,5 mg/100 ml. Der tiefste Punkt der Allopurinol 300 Kurve wird mit 1,5 mg/100 ml am 13. Tag und bei der Allopurinol retard Kurve am 9. Tag mit 1,8 mg/100 ml erreicht. Der Verlauf der beiden Serum-Harnsäurekurven zueinander ist hier gekennzeichnet von mehreren Überschneidungen und teilweiser Deckungsgleichheit bei 2,7 mg/100 ml in der 12-Stundenprobe, bei 2,0 mg/100 ml am 7. Tag und 1,8 mg/100 ml am 9. Tag. Während der ersten 48 Stunden liegen die Werte unter Allopurinol 300 höher als die der Allopurinol retard Kurve, mit der einzigen Ausnahme des 48-Stundenwertes selbst, der unter Allopurinol 300 nur 3,0 mg/100 ml gegenüber 3,5 mg/100 ml unter Allopurinol retard beträgt. Ab dem 5. Tag bleiben die unter Allopurinol retard gemessenen Harnsäurekonzentrationen bei einem mittleren Wert von etwa 1,9 mg/100 ml stationär, während in dieser Zeit unter Allopurinol 300 noch ein deutlicher Abfall von 2,9 mg/100 ml auf 1,5 mg/100 ml stattfindet.

Versuchsperson V: Der von Medikamentenwirkung unbeeinflusste Ausgangswert zu Beginn der Allopurinol 300 Phase liegt auch hier mit 4,0 mg/100 ml höher als zu Beginn der Allopurinol retard Einnahme mit 3,5 mg/100 ml. Beide Werte stellen gleichzeitig die Gipfelwerte ihrer Kurven dar, da die Harnsäure unter Allopurinol 300 nach 5 Stunden nur noch 3,1 mg/100 ml

beträgt und auch unter Allopurinol retard nur mehr auf einen 48-Stundenwert von 3,4 mg/100 ml steigt. Der tiefste Wert der Allopurinol 300 Phase liegt bei 1,7 mg/100 ml am 11. Tag und während der Allopurinol retard Phase bei 2,0 mg/100 ml ebenfalls am 11. Tag. Mit Ausnahme des 36-Stundenwertes der unter Allopurinol 300 2,4 mg/100 ml und unter Allopurinol retard 2,3 mg/100 ml beträgt, sowie dem parallelen 5-Stundenwert von jeweils 3,1 mg/100 ml liegen alle anderen unter Allopurinol 300 gemessenen Harnsäurekonzentrationen niedriger als die durch Allopurinol retard erzielten Werte.

Mittelwert:

Der durchschnittliche Ausgangs- und gleichzeitige Leerwert der Allopurinol 300 Phase liegt mit 3,96 mg/100 ml geringfügig unter den 4,12 mg/100 ml der Allopurinol retard Phase. Beide Werte sind gleichzeitig auch die Höchstwerte der Mittelwertreihen. In beiden Phasen wurde die geringste Harnsäurekonzentration für den jeweils 13 und letzten Versuchstag errechnet und zwar mit 1,59 mg/100 ml unter Allopurinol 300 und 2,12 mg/100 ml unter Allopurinol retard. Die beiden Mittelwertkurven zeigen eine einzige Überschneidung in der 6. Probe, dem 36-Stundenwert, wo unter Allopurinol retard mit 3,01 mg/100 ml eine geringere Konzentration erreicht wurde als unter Allopurinol 300 mit 3,11 mg/100 ml. In allen übrigen Proben liegt die Serum-Harnsäure unter Allopurinol retard höher als unter Allopurinol 300.

Vergleich: Urin-Harnsäure

Versuchsperson I: Die größten mit dem Urin ausgeschiedenen Harnsäuremengen wurden in beiden Versuchsperioden jeweils im 24-Stundenurin des ersten Tages gemessen. Nach der ersten Allopurinol 300 Einnahme mit 327 mg/g Krea fast um 100 mg weniger als unter Allopurinol retard mit 425 mg/g Krea. Die niedrigste Ausscheidungsquote wurde unter Allopurinol 300 mit 54 mg/g Krea am 9. Tag und unter Allopurinol retard mit 63 mg/g Krea am 12. Tag erreicht. Der Gesamtvergleich der beiden Einnahmep Perioden zeigt, daß die Harnsäureausscheidung im Urin unter Allopurinol 300 an 9 von 12 Versuchstagen geringer war als unter Allopurinol retard Medikation. Ausnahmen machen die Tage 7, 10 und 12, an denen unter Allopurinol retard Wirkung nur 95, 107 und 63 mg/g Krea gegenüber 167, 129 und 67 mg/g Krea in der Allopurinol 300 Phase ausgeschieden wurden.

Versuchsperson II: Auch bei Vp II fand die Harnsäurespitzenausscheidung am ersten Tag mit 205 mg/g Krea nach der ersten Tablette Allopurinol 300 und mit 289 mg/g Krea nach Allopurinol retard Gabe statt. Unter Allopurinol 300 Wirkung wurde die geringste Harnsäureausscheidung mit 122 mg/g Krea am 10. Tag und unter Allopurinol retard mit 160 mg/g Krea am 9. Tag erreicht. Außer am 9. Versuchstag, an dem mit 171 mg/g Krea während der Allopurinol 300 Phase eine geringfügig höhere Ausscheidung gemessen wurde als unter Allopurinol retard mit 170 mg/g Krea, liegen alle Harnsäurewerte der Allopurinol 300 Phase unter denen der Allopurinol retard Phase.

Versuchsperson III: Zu Beginn beider Versuchsperioden wurde bei dieser Vp im ersten 24-Stundenurin mit 201 mg/g Krea nach Allopurinol 300 Gabe eine größere Harnsäuremenge ausgeschieden

als unter Allopurinol retard mit 186 mg/g Krea. Diese 186 mg/g Krea sind wie in den vorhergehenden Fällen gleichzeitig der Spitzenwert der Allopurinol retard Phase. Nicht so unter Allopurinol 300, wo die Spitzenausscheidung von 256 mg/g Krea erst am 4. Tag gemessen wurde. Die niedrigste Ausscheidung fand unter Allopurinol 300 mit 115 mg/g Krea am 11. Tag und unter Allopurinol retard ebenfalls am 11., aber auch am 4. Tag mit 98 mg/g Krea statt. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Versuchspersonen liegt hier die Urin-Harnsäureausscheidung während der Allopurinol 300 Einnahme an 11 Tagen höher als unter Allopurinol retard. Die einzige Ausnahme ist der 8. Tag mit einem Wert von 120 mg/g Krea in der Allopurinol 300 Kurve gegenüber 131 mg/g Krea in der Allopurinol retard Phase.

Versuchsperson IV: Bei dieser Vp liegt die Anfangsausscheidung im ersten 24-Stundenurin unter Allopurinol 300 mit 229 mg/g Krea wieder wesentlich niedriger als unter Allopurinol retard mit 458 mg/g Krea. Unter Allopurinol retard Einfluß wird dieser Wert im weiteren Verlauf auch nicht mehr überschritten, während die Spitzenausscheidung der Allopurinol 300 Phase mit 231 mg/g Krea erst am 4. Tag erreicht wird. Die niedrigste unter Allopurinol 300 Einfluß erzielte Harnsäureausscheidungsquote liegt bei 96 mg/g Krea am 7. Tag und unter Allopurinol retard bei 112 mg/g Krea am 6. Tag. Der Vergleich beider Kurven zeigt, daß hier wiederum mit einer Ausnahme alle übrigen 11 Urinproben der Allopurinol 300 Phase eine niedrigere Harnsäureausscheidung aufweisen als die entsprechenden Proben der Allopurinol retard Periode. Die Ausnahme macht am 6. Tag der höhere Wert von 121 mg/g Krea unter Allopurinol 300 gegenüber 112 mg/g Krea in der Allopurinol retard Phase.

Versuchsperson V: Am Beginn beider Versuchsperioden stehen auch diesmal die Höchstwerte ihrer jeweiligen Kurven. Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 wird mit 142 mg/g Krea etwas mehr Harnsäure ausgeschieden als nach Allopurinol retard Gabe mit 122 mg/g Krea. Bei dieser Vp liegen alle anschließenden Werte unter 100 mg/g Krea und damit auf einem relativ niedrigen Niveau. Die geringste Harnsäureausscheidung der Allopurinol 300 Phase von 49 mg/g Krea am 5. Tag wird aber noch durch den niedrigsten Wert der Allopurinol retard Periode von 36 mg/g Krea unterschritten. Beim Gesamtvergleich beider Kurven ist zu sagen, daß sie sich beide etwa auf gleichem Niveau bewegen und die Differenzen häufig nur gering sind. Außer einem gleichen Wert bei 51 mg/g Krea am 9. Tag liegen an den Tagen 4, 8, 11 und 12 die Ausscheidungsquoten der Allopurinol 300 Phase mit 81, 55, 71 und 67 mg/g Krea höher als in den Parallelproben der Allopurinol retard Phase mit 73, 36, 52 und 66 mg/g Krea. An den übrigen 6 Tagen überschreiten die Werte der Allopurinol retard Phase mehr oder weniger geringgradig die Harnsäurekonzentrationen der Allopurinol 300 Periode.

Mittelwert:

Die Mittelwertkurven ergeben folgendes Bild: Der erste Wert nach Einnahme einer Tablette Allopurinol retard liegt mit 296 mg/g Krea etwas höher als der entsprechende Wert unter Allopurinol 300 mit 221 mg/g Krea, während am 2.Tag unter Allopurinol retard eine relativ größere Abnahme bis auf 180 mg/g Krea erfolgt gegenüber Allopurinol 300 auf 141 mg/g Krea. Nach einem nochmaligen Anstieg in beiden Phasen auf 173 mg/g Krea unter Allopurinol 300 und 223 mg/g Krea unter

Allopurinol retard liegen die niedrigsten Mittelwerte von 101 und 100 mg/g Krea unter Allopurinol 300 bzw. von 113 und 114 mg/g Krea unter Allopurinol retard jeweils am 8. und 11. Tag. Zwischen den Mittelwertkurven beider Phasen finden keine Überschneidungen statt. Unter Allopurinol 300 Einfluß liegt die Harnsäureausscheidung in allen Proben niedriger als die unter Allopurinol retard Einnahme.

Vergleich: Urin-Grotsäure

Versuchsperson I: Umgekehrt wie bei der Harnsäure verhält sich die Ausscheidung der Grotsäure im Urin. Im 24-Stundenurin werden nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 bereits 2,61 mg/g Krea und nach Allopurinol retard Gabe 0,98 mg/g Krea ausgeschieden. Während beider Versuchsperioden sinkt die Ausscheidung im Urin des einnahmefreien Tages auf 0,93 mg/g Krea in der Allopurinol 300 Phase und auf 0,48 mg/g Krea in der Allopurinol retard Phase und ist am 3.Tag nach Gabe der 2.Tab-lette Allopurinol 300 wieder auf 2,89 mg/g Krea bzw. 1,42 mg/g Krea nach Allopurinol retard angestiegen. Die niedrigsten Grotsäurewerte beider Kurven liegen somit am Allopurinol freien 2.Tag, während die Spitzenausscheidung von 14,49 mg/g Krea unter Allopurinol 300 am 8.Tag und unter Allopurinol retard von 7,64 mg/g Krea am 12. Tag erreicht wird. Wie diese Extremwerte bereits zeigen, liegt das gesamte Ausscheidungs-niveau für Grotsäure unter Allopurinol 300 in allen Proben höher als unter Allopurinol retard.

Versuchsperson II: Einen etwa gleichen Verlauf zeigen die Kurven bei dieser Versuchsperson. Auch hier läßt das Profil der ersten drei Tage eine sofortige Reaktion auf die Medikamenten-

gabe erkennen. Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 sinkt die Urin-Oxotsäure von 1,33 mg/g Krea am ersten Tag auf 0,72 mg/g Krea am 2. Tag und steigt nach der zweiten Allopurinol 300 Gabe wieder auf 2,12 mg/g Krea, während sich der gleiche Vorgang unter Allopurinol retard auf dem niedrigeren Niveau von 0,17 mg/g Krea am ersten Tag und 0,20 mg/g Krea am 3. Tag abspielt. Die Ausscheidung des zweiten Tages lag überhaupt unterhalb der Meßschwelle. Auch hier ist die Oxotsäurekonzentration am einnahmefreien 2. Tag der niedrigste Wert der jeweiligen Kurve. Die größte Oxotsäuremenge wurde mit 8,44 mg/g Krea unter Allopurinol 300 am 8. Tag und unter Allopurinol retard am 6. Tag mit 3,29 mg/g Krea ausgeschieden. In allen Proben der Allopurinol 300 Phase wurden höhere Werte gemessen als während der Allopurinol retard Einnahme.

Versuchsperson III: Der Initialwert des ersten 24-Stunden-urins liegt hier bei 4,62 mg/g Krea unter Allopurinol 300 und 1,17 mg/g Krea unter Allopurinol retard. Die niedrigste Ausscheidung in beiden Phasen wird am Allopurinol freien zweiten Tag gemessen mit 0,99 mg/g Krea während der Allopurinol 300 Phase und 0,47 mg/g Krea in der Allopurinol retard Periode. Nach der zweiten Tabletteneinnahme sind die Oxotsäuremengen auf 10,0 mg/g Krea unter Allopurinol 300 und auf 1,90 mg/g Krea unter Allopurinol retard angestiegen. Der höchste Oxotsäurewert wurde während der Allopurinol 300 Einnahme mit 26,55 mg/g Krea am 11. Tag und während der Allopurinol retard Phase mit 11,52 mg/g Krea am 6. Tag erreicht. Noch krasser als bei den vorhergehenden Versuchspersonen ist hier der Unterschied in der Oxotsäureausscheidung beider Perioden. Die unter Allopurinol 300 erzielten Werte liegen in allen Proben weit über denen der Allopurinol retard Einnahme.

Versuchsperson IV: Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 werden hier 3,70 mg/g Krea gegenüber 2,0 mg/g Krea nach Allopurinol retard Gabe ausgeschieden. Am zweiten Tag, ohne Tabletteneinnahme, vermindern sich diese Werte auf 1,29 mg/g Krea in der Allopurinol 300 bzw. auf 1,13 mg/g Krea in der Allopurinol retard Kurve, um am 3. Tag wieder anzusteigen auf 4,94 mg/g Krea bzw. 4,66 mg/g Krea. Die größten Orotsäuremengen wurden unter Allopurinol 300 mit 18,41 mg/g Krea am 9.Tag und während der Allopurinol retard Phase mit 16,39 mg/g Krea am 10. Tag ausgeschieden. Bis auf diesen Wert von 16,39 mg/g Krea gegenüber einem Parallelwert von 14,12 mg/g Krea in der Allopurinol 300 Kurve am 10. Tag liegen auch in diesem Fall alle übrigen unter Allopurinol 300 ausgeschiedenen Orotsäuremengen über denen während Allopurinol retard Einnahme.

Versuchsperson V: Wie bisher liegt der Initialwert der Allopurinol 300 Phase mit 171 mg/g Krea höher als der entsprechende Wert nach Allopurinol retard Einnahme von 95 mg/g Krea. Während aber am Allopurinol 300 freien zweiten Tag die Ausscheidung auf 0,27 mg/g Krea zurückgeht, steigt die Allopurinol retard Kurve auf 1,06 mg/g Krea an und nochmals weiter auf 1,64 mg/g Krea am 3. Tag, an dem auch unter Allopurinol 300 wieder 3,12 mg/g Krea ausgeschieden. Der niedrigste Wert der Allopurinol 300 Kurve wurde also auch hier am zweiten Tag gemessen, unter Allopurinol retard allerdings mit 0,72 mg/g Krea erst am 5.Tag. Die Spitzenausscheidung fand unter Wirkung der Allopurinol 300 Medikation am 12. Tag mit 6,83 mg/g Krea und unter Allopurinol retard am 7.Tag mit 2,76 mg/g Krea statt. Die Parallelwerte dieses 10. Tages mit 2,75 mg/g Krea der Allopurinol 300 und 2,76 mg/g Krea der Allopurinol retard Phase entsprechen sich fast. Außer dieser und der zweiten Probe liegen die Orotsäureausscheidungen der restlichen zehn Proben der Allopurinol 300 Phase über denen der Allopurinol retard Periode.

Mittelwert:

Nach Einnahme der ersten Tablette Allopurinol 300 wird mit 2,79 mg/g Krea mehr als doppelt soviel Harnsäure ausgeschieden als nach Allopurinol retard mit 1,05 mg/g Krea. Der niedrigste Wert beider Phasen liegt am einnahmefreien zweiten Tag mit 0,84 mg/g Krea für Allopurinol 200 und 0,78 mg/g Krea für Allopurinol retard. Der durchschnittlich höchste Wert von 12,87 mg/g Krea unter Allopurinol 300 wird am 10.Tag, unter Allopurinol retard mit 6,46 mg/g Krea am 13.Tag erreicht. Der Vergleich beider Mittelwertkurven zeigt keine Überschneidungen. Die Harnsäureausscheidung der Allopurinol 300 Phase liegt in allen Proben über den unter Allopurinol retard gemessenen Werten.

Anmerkung:

Die starken Schwankungen der Urinwerte (vor allem der Harnsäure) und ihre schlechte Übereinstimmung mit den analog im Serum gemessenen Parametern könnte vielleicht auf die starken Tagesschwankungen sowie die noch stärkeren interindividuellen Schwankungen in der Urinausscheidung der Versuchspersonen zurückgeführt werden.

Bei Vp I lagen die niedrigsten Urinmengen bei 470 ml/die, die höchsten bei 1100 ml. Vp II schied zwischen 660 und 1120 ml/die aus. Vp III schwankte zwischen 670 und 1420 ml/die, Vp IV zwischen 1580 und 3850 ml/die und Vp V zwischen 820 und 1370 ml/die. Aus diesem Grund bezogen wir unsere Ausscheidungsparameter auch nicht auf die Urintagesmenge, sondern auf die etwas stabilere Kreatininausscheidung, so daß sich der Urinmengenfaktor eliminierte. Trotzdem bestand auch beim Kreatinin eine beachtliche interindividuelle Schwankungsbreite von

0,72 g/die auf 2,26 g/die. Die starken Ausscheidungsunregelmäßigkeiten, eins außer auf Sämelfehler möglicherweise auch darauf zurückzuführen, daß zwei Versuchspersonen, wie bereits unter 'Besonderheiten' beschrieben, zeitweise unter subfebrilen Temperaturen litten.

Statistische Bewertung der Meßergebnisse

Gleichbleibende Bezeichnungen:

X_a = Substratkonzentration der letzten Probe unter A 300

X_b = Substratkonzentration der letzten Probe unter A ret

S_{Di} = Summe der Differenz

Anzahl der Versuchspersonen: $N = 5$

Prüfvariable des Tests: $P = \frac{Z + z}{2^N}$

wobei: Z = Anzahl der Werte größer als S_{Di}

z = Anzahl der Werte gleich S_{Di}

$$\alpha = 0,0625$$

Als Signifikanzniveau des Tests wurde für alle Parameter nicht wie üblich 5 %, sondern 6,25 % festgesetzt, da diese die kleinste Irrtumswahrscheinlichkeit ist, die mit 5 Fällen überhaupt erreicht werden kann. Unsere Beurteilung aller Ergebnisse bezieht sich also auf $\alpha = 0,0625$. [24]

1.) Fisbertest bei Serum-Oxipurinol:

Hypothese H_0 : Beide Medikamente bewirken gleich hohe Serum-Oxipurinol-Spiegel

H_1 : Allopurinol 300 bewirkt höhere Serum-Oxipurinol-Spiegel

Paar	1	2	3	4	5	
X_a	9,9	12,2	11,8	9,4	6,6	
X_b	8,4	6,9	6,7	8,7	5,0	
D_i	1,5	5,3	5,1	0,7	1,6	$\longrightarrow S_{Di} = 14,2$

Tabelle zur Bestimmung von Z und z:

5,3	5,1	1,6	1,5	0,7	$S = 14,2$	$\longrightarrow Z = 0$
5,3	5,1	1,6	1,5	-0,7	$S = 12,8$	
5,3	5,1	1,6	-1,5	0,7	$S = 11,2$	$\longrightarrow z = 1$
5,3	5,1	-1,6	1,5	0,7	$S = 11,0$	

usw.

$$P = 1/32 = \boxed{0,03125 < \alpha}$$

Bei einem Signifikanzniveau von 6,25% wird H_0 verworfen, da $\boxed{P < 0,0625}$

2.) Fishertest bei Serum-Harnsäure:

Hypothese H_0 : Beide Medikamente bewirken gleich große Senkung des Serum-Harnsäure-Spiegels

H_1 : Allopurinol 300 bewirkt stärkere Senkung der Serum-Harnsäure

Paar	1	2	3	4	5
X_a	1,05	2,1	1,9	1,5	1,9
X_b	2,30	2,0	2,4	1,7	2,2

$$D_i \quad -1,25 \quad 0,1 \quad -0,5 \quad -0,2 \quad -0,3 \quad \longrightarrow S_{Di} = -2,15$$

Tabelle zur Berechnung von Z und z:

-1,25	-0,5	-0,3	-0,2	-0,1	S = -2,35	} $Z = 1$
-1,25	-0,5	-0,3	-0,2	+0,1	S = -2,15	
-1,25	-0,5	-0,3	+0,2	-0,1	S = -1,95	} $z = 1$
-1,25	-0,5	+0,3	-0,2	-0,1	S = -1,75	

usw.

$$P = 2/32 = \boxed{0,0625 = \alpha}$$

Bei einem Signifikanzniveau von 6,25 % wird H_0 verworfen und kann H_1 gerade noch angenommen werden, da $\boxed{P = 0,0625}$

3.) Fishtest bei Urin-Harnsäure:

Hypothese H_0 : Beide Medikamente vermindern die Harnsäure-
ausscheidung gleich stark

H_1 : Allopurinol 300 vermindert die Harnsäure-
ausscheidung stärker

Paar	1	2	3	4	5
X_a	67	155	139	99	67
X_b	63	162	115	229	66

D_i	4	-7	24	-130	1
-------	---	----	----	------	---

$\longrightarrow S_{di} = -108$

Tabelle zur Berechnung von Z und z:

-130	-24	-7	-4	-1	S = -166	
-130	-24	-7	-4	+1	S = -164	
-130	-24	-7	+4	-1	S = -163	
-130	-24	-7	+4	+1	S = -156	
-130	-24	+7	-4	-1	S = -152	
-130	-24	+7	-4	+1	S = -150	
-130	-24	+7	+4	-1	S = -144	
-130	-24	+7	+4	+1	S = -142	$\longrightarrow Z = 11$
-130	+24	-7	-4	-1	S = -113	
-130	+24	-7	-4	+1	S = -116	
-130	+24	-7	+4	-1	S = -110	
-130	+24	-7	+4	+1	S = -108	
-130	+24	+7	-4	-1	S = -104	
-130	+24	+7	-4	+1	S = -102	$\longrightarrow z = 1$

$$P = 12/32 = \boxed{0,375 > \alpha}$$

Bei einem Signifikanzniveau von 6,25 % wird H_0 angenommen,
da $\boxed{P > 0,0625}$

4.) Fischnertest bei 2x2x5-Design:

H_0 : Beide Medikamente bewirken eine gleich starke Erhöhung der Harnsäureausscheidung

H_1 : Allopurinol 600 bewirkt eine stärkere Erhöhung der Harnsäureausscheidung

Paar	1	2	3	4	5	
X_a	8,90	5,28	24,79	17,72	6,83	
X_b	7,64	3,11	5,78	14,30	1,46	
D_i	1,26	2,17	19,01	3,42	5,37	$\rightarrow S_{Di} = 31,23$

Tabelle zur Berechnung von Z und z:

19,01	5,37	3,42	2,17	1,26	$S = 31,23$	
19,01	5,37	3,42	2,17	-1,26	$S = 28,71$	$\rightarrow Z = 0$
19,01	5,37	3,42	-2,17	1,26	$S = 26,89$	
19,01	5,37	-3,42	2,17	1,26	$S = 24,39$	$\rightarrow z = 1$

usw.

$$P = 1/32 = 0,03125 < \alpha$$

Bei einem Signifikanzniveau von 5,25 % wird H_0 verworfen und H_1 angenommen, da $P < 0,0625$

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß in 3 von 4 gemessener Parametern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Wirkung von Allopurinol 300 und Allopurinol retard festge-

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Vergleich zwischen zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen der Grundsubstanz Allopurinol in der jeweils gleichen Dosierung von 300 mg/die gezogen werden: Allopurinol 300 in herkömmlicher Zubereitung und Allopurinol retard 300, das einer verzögerten Resorption unterliegen sollte. Der Versuch lief in zwei getrennten Versuchsperioden von jeweils 12 Tag unter Einnahme einer purinfreien Formeldiät ab. Versuchsperson war jedesmal die gleiche Gruppe von 5 gesunden männlichen Studenten im Alter von 23 - 31 Jahren.

Als Maß für die Resorption der Substanzen wurde der Anstieg von Oxipurinol im Serum gemessen. Zur Wirkungskontrolle diente die Beobachtung der Harnsäuresenkung sowohl im Serum als auch im Urin, sowie der Anstieg der Orotsäureausscheidung als Ausdruck einer anfänglichen Beeinflussung der Pyrimidinsynthese.

In ihrer Wirkung als Harnsäuresenker in Serum und Urin ließ sich kein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen feststellen. Die Orotsäureausscheidung hingegen lag unter Allopurinol 300 signifikant höher als unter Allopurinol retard ebenso wie der Serum-Oxipurinol-Spiegel, was möglicherweise auf eine insgesamt geringere Resorption von Allopurinol retard hindeutet.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) Beardmore, T.D./Cashman, J.B./Ellis, J.H.: J.clin.Invest.: 51 (1972) 1823
- 2) Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen (1968) 494
- 3) Elion, G.B./Kavensky, A./Hitchings, G.H./Metz, E./Rundles, R.W.: Biochem.Pharmacol. 15 (1966) 833
- 4) Elion, G.B.: Ann.Rheumat.Dis. 25 (1966) 608
- 5) Elion, G.B./Taylor, T.J./Hitchings, G.H.: Fed.Proc. 25 (1966) 749
- 6) Elion, G.B.et al.: The Am. Journ.of Medicine 45 (1968) 89
- 7) Fox, R.H./Royse-Smith, D./O'Sullivan, W.J.: Science 183 (1970) 361
- 8) Fox, R.H./Wood, M.H./O'Sullivan, W.J. J.clin.Invest. 50 (1971) 1050
- 9) Gröbner, W./Zöllner, H.: Münch.med.Wschr. 117 (1975) 37
- 10) Gröbner, W./Kelley, W.N.: Biochem.Pharmacol. 24 (1975) 379
- 11) Kelley, W.N./Beardmore, T.D.: Science 189 (1970) 388
- 12) Kelley, W.N./Greene, M.L./Fox, I.H./Rosenbloom, F.F./Levy, R.I./Seegmiller, J.E.: Metabolism 19 (1970) 1025
- 13) Kelley, W.N.: Growth, Nutrition and Metabolism in Cells in Culture Vol.1; Acad.Press Inc. (1972) 244
- 14) Liddle, L./Seegmiller, J.E./Laster, L.: J.Lab.Clin.Med. 54 (1959) 303
- 15) Massey, V./Komai, H./Palmer, G.et al.: J.Biol.Chem. 245 (1970) 2837
- 16) Popper, H.et al.: Biochem.Z. 291 (1937) 354

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Vergleich zwischen zwei verschiedenen galenischen Zubereitungen der Grundsubstanz Allopurinol in der jeweils gleichen Dosierung von 300 mg/die gezogen werden: Allopurinol 300 in herkömmlicher Zubereitung und Allopurinol retard 300, das einer verzögerten Resorption unterliegen sollte. Der Versuch lief in zwei getrennten Versuchsperioden von jeweils 12 Tag unter Einnahme einer purinfreien Formeldiät ab. Versuchsperson war jedesmal die gleiche Gruppe von 5 gesunden männlichen Studenten im Alter von 23 - 31 Jahren.

Als Maß für die Resorption der Substanzen wurde der Anstieg von Oxipurinol im Serum gemessen. Zur Wirkungskontrolle diente die Beobachtung der Harnsäuresenkung sowohl im Serum als auch im Urin, sowie der Anstieg der Orotsäureausscheidung als Ausdruck einer anfänglichen Beeinflussung der Pyrimidinsynthese.

In ihrer Wirkung als Harnsäuresenker in Serum und Urin ließ sich kein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen den beiden Darreichungsformen feststellen. Die Orotsäureausscheidung hingegen lag unter Allopurinol 300 signifikant höher als unter Allopurinol retard ebenso wie der Serum-Oxipurinol-Spiegel, was möglicherweise auf eine insgesamt geringere Resorption von Allopurinol retard hindeutet.

VI. Literaturverzeichnis

- 1) Beardmore, T.O./Dashmon, J.O./Kelley, W.N.: J.clin.Invest.: 51 (1972) 1823
- 2) Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen (1968) 494
- 3) Elion, G.B./Kavensky, R./Hitchings, G.H./Metz, E./Rundles, R.W.: Biochem.Pharmacol. 15 (1966) 263
- 4) Elion, G.B.: Ann.Rheumat.Dis. 25 (1966) 608
- 5) Elion, G.B./Taylor, T.J./Hitchings, G.H.: Fed.Proc. 25 (1966) 748
- 6) Elion, G.B.et al.: The Am. Journ.of Medicine 45 (1968) 69
- 7) Fox, R.M./Royse-Smith, D./O'Sullivan, W.J.: Science 163 (1970) 361
- 8) Fox, R.M./Wood, M.H./O'Sullivan, W.J. J.clin.Invest. 50 (1971) 1050
- 9) Gröbner, W./Zöllner, M.: Münch.med.Wschr. 117 (1975) 37
- 10) Gröbner, W./Kelley, W.N.: Biochem.Pharmacol. 24 (1975) 379
- 11) Kelley, W.N./Beardmore, T.O.: Science 169 (1970) 398
- 12) Kelley, W.N./Greene, M.L./Fox, I.H./Rosenblom, F.N./Levy, R.I./Seegmiller, J.E.: Metabolism 19 (1970) 1025
- 13) Kelley, W.N.: Growth, Nutrition and Metabolism in Cells in Culture Vol.1; Acad.Press Inc. (1972) 244
- 14) Little, L./Seegmiller, J.E./Laster, L.: J.Lab.Clin.Med. 54 (1959) 303
- 15) Massey, V./Komai, R./Palmer, G.et al.: J.Biol.Chem. 245 (1970) 2837
- 16) Pepper, R.et al.: Biochem.Z. 291 (1937) 354

- 17) Rajalakshmi, S./Handschumacher, R.E.: Biochem. biophys. Acta 155 (1968) 317
- 18) Rogers, L.E./Porter, F.St.: Pediatrics 42 (1968) 423
- 19) Seegmüller, J.E./Rosenbloom, F.M./Kelley, W.N.: Science 155 (1967) 1682
- 20) Seelig, H.P./Wüst, H.: Ärztl. Labor 15 (1969) 34
- 21) Snedecor, G.W./Cochran, W.G.: Statistical Methods; 8. Aufl. The Iowa State University Press, Ames (1967)
- 22) Wyngaarden, J.B.: "Gout" in: Advances in Metabolic Disorders Vol. 2; Acad. Press inc. (1965) 2
- 23) Wyngaarden, J.B./Kelley, W.N.: "Gout" The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3. Aufl. (1972) 889
- 24) Zöllner, N./Janssen, A./Gröbner, W.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81 (1975) 1466
- 25) Zöllner, N./Gröbner, W.: Europ. J. clin. Pharmacol. 3 (1970) 56
- 26) Zöllner, N.: Werners Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten (1957) 53

Für die Überlassung und freundliche Unterstützung der vorliegenden Arbeit danke ich herzlich Herrn Priv.Dozent Dr.W.Gröbner und Frau Dr.I.Walter-Sack, die bei Planung und Durchführung richtungweisend waren. Mein besonderer Dank gilt auch den freiwillig sich zur Verfügung stellenden Versuchspersonen für das gewissenhafte Einhalten der Versuchsbedingungen, wie auch den Mitarbeitern des Purinlabors beim experimentellen Teil.

Lebenslauf

Am 27. Februar 1953 wurde ich, Dismut Rita Maria Fuchs, in München, als Tochter des Dr. med. Dipl.-Psych. Alfred Fuchs und seiner Ehefrau Friederike, geb. Schäfer, geboren. Meine Volksschulzeit begann 1959 in München. Nach Übersiedlung meiner Eltern aus beruflichen Gründen nach Mainkofen in Niederbayern besuchte ich die Volksschulen in Rettenbach und Plattling von 1961 bis 1963 und ab 1963 das Neusprachliche Gymnasium der Ursulinen in Straubing. 1968 trat ich in das Musische Gymnasium der Benediktiner in Niederaltaich Über, das ich im Juni 1971 mit der Reifeprüfung abschloß. Das Medizinstudium nahm ich im Wintersemester 1971/72 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Dort legte ich am 13.10.72 das Vorphysikum, am 17.10.73 das Physikum, am 30.8.74 den 1. Teil des Staatsexamens, am 26.8.76 den 2. Teil und am 28.10.77 den 3. Teil ab. Während des praktischen Jahres in der Zeit vom 1.10.76 bis 30.9.77 erweiterte ich mein ärztliches Wissen an der Medizinischen Poliklinik in München vom 1.10.76 bis 31.1.77, im Schwabinger Krankenhaus, II. Chirurgie und Kinderchirurgie, vom 1.2.77 bis 31.5.77 und an der Hals-Nasen-Ohren-Poliklinik in München vom 1.6.77 bis 30.9.77. Die ärztliche Approbation wurde mir am 3.11.77 erteilt.

Seit 1.1.1978 arbeite ich als Assistenzärztin am Bakteriologisch-serologischen Institut im Städt. Krankenhaus München-Harlaching.

